

**HEMMUNG DER MUSKULÄREN TRIGLYCERIDLIPOLYSE  
DURCH KETONKÖRPER  
EIN MECHANISMUS ZUR ERHALTUNG  
VON ENERGIEDEPOTS IM FASTEN**

**GEORG DIETRICH**

**1987**

Disbui. München

1987





Digitized by the Internet Archive  
in 2026



III. Medizinische Klinik des Krankenhauses Schwabing  
(Vorstand: Professor Dr. med. H. Mehnert)  
und     F o r s c h e r g r u p p e     D i a b e t e s  
(Leiter: Professor Dr. med. H. Mehnert)  
M ü n c h e n

HEMMUNG DER MUSKULÄREN TRIGLYCERIDLIPOLYSE

DURCH KETONKÖRPER:

EIN MECHANISMUS ZUR ERHALTUNG VON ENERGIEDEPOTS IM FASTEN

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

Georg     D i e t r i c h  
aus  
Leutkirch  
1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatte:r: Priv.-Doz. Dr. M. Wicklmayr

Mitberichterstatte:r: 1. Prof. Dr. H. Mehnert  
2. Prof. Dr. P. Schwandt

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. K. Rett

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.11.1987

## Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                                                  | Seite |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| I. Einleitung                                                                                                                    | 1     |
| II. Methodik                                                                                                                     | 7     |
| 1. Probanden                                                                                                                     | 7     |
| 2. Versuchsablauf                                                                                                                | 7     |
| 3. Durchblutungsmessung                                                                                                          | 11    |
| 4. Substratanalysen                                                                                                              | 12    |
| 5. pH-Bestimmung                                                                                                                 | 15    |
| 6. Sauerstoffmessung                                                                                                             | 15    |
| 7. Mathematische und statistische Methoden                                                                                       | 15    |
| III. Ergebnisse                                                                                                                  | 17    |
| 1. pH und Durchblutung                                                                                                           | 17    |
| 2. Arterielle und tiefvenöse Substratkonzentrationen, arteriovenöse Differenzen, muskuläre Substrataufnahme- bzw. -abgaberraten: | 17    |
| Glycerin                                                                                                                         | 17    |
| Freie Fettsäuren                                                                                                                 | 20    |
| $\beta$ -Hydroxybutyrat                                                                                                          | 21    |
| Acetoacetat                                                                                                                      | 21    |
| IV. Diskussion                                                                                                                   | 33    |
| V. Zusammenfassung                                                                                                               | 41    |
| VI. Literaturverzeichnis                                                                                                         | 45    |
| VII. Anhang: Tabellen der Einzelabnahmen                                                                                         | 55    |



In der Mitte des vorigen Jahrhunderts wurde man bei der Untersuchung des Diabetes mellitus auf Aceton, Acetoacetat und  $\beta$ -Hydroxybutyrat aufmerksam. Wegen ihrer strukturellen Verwandtschaft mit Aceton wurden diese drei Verbindungen auch Ketonkörper genannt.

1857 wies PETTERS im Urin von Diabetikern erstmals Aceton nach (50). Er schloß daraus, daß die Ursache des diabetischen Komas eine Autointoxikation mit Aceton sei. GERHARDT konnte diesen Befund 1865 bestätigen (16); er erkannte jedoch, daß Aceton im Harn nicht ursprünglich enthalten ist, sondern aus einer von ihm Diacetsäure (= Acetoacetat) genannten Substanz entsteht. Im Gegensatz zu PETTERS sah er aber keinen Zusammenhang zwischen dieser Substanz und der diabetischen Azidose.

In weiterführenden Untersuchungen fand HALLERVORDEN, der 1875 die Ammoniakausscheidung im Harn untersuchte, einen Zusammenhang zwischen der Höhe der Ammoniakkonzentration im Harn und einer Übersäuerung des Organismus (22). Da er feststellte, daß speziell Diabetiker vermehrt Ammoniak ausscheiden, vermutete er als Ursache die Bildung einer "abnormen Säure". Diese Untersuchungen nahm STADELMANN 1883 auf und identifizierte die von HALLERVORDEN postulierte "abnorme Säure" als  $\alpha$ -Krotonsäure (62). MINKOWSKI zeigte ein Jahr später, daß es sich eigentlich um Oxybuttersäure handelt, die von STADELMANN identifizierte  $\alpha$ -Krotonsäure war ein Zerfallsprodukt davon (39). Basierend auf diesen Erkenntnissen war es dann wiederum STADELMANN, der das diabetische Koma als Säurekoma deutete und Natronkarbonat zum Ausgleich der Azidose in die Therapie einführte (63-65).

Relativ bald erkannte man nun, daß Acetoacetat,  $\beta$ -Hydroxybutyrat und Aceton zusammengehören, auseinander hervorgehen und nicht nur im Diabetes, sondern auch bei anderen Zuständen von Kohlenhydratmangel, wie z.B. im Fasten, nachzuweisen sind (42). Auf Grund der Annahme, sie entstünden aus dem Abbau von körpereigenem Eiweiß, wurden sie jedoch prinzipiell als pathologisches Substrat betrachtet (42). Ihr besonderer Stellenwert im Organismus wurde deshalb lange nicht erkannt. In Unkenntnis des Zusammenhanges von Hungerstoffwechsel und Ketose sah man z.B. noch bis Mitte der 60er Jahre die Ursache des acetonämischen Erbrechens der Schwangeren (Hyperemesis gravidarum) in einer Acetonintoxikation (41, 52).

Erst Ende 1960 erkannte man Herkunft und physiologische Bedeutung der Ketone für den Organismus. Wegweisend war dabei die Arbeitsgruppe um CAHILL und OWEN. Sie waren die ersten, die die Bedeutung der Ketone als energetische Substrate im prolongierten Fasten darstellten (43-45).

Der Mechanismus der Ketogenese konnte dann vor allem durch die Untersuchungen von Mc GARRY weitgehend aufgeklärt werden (33, 34). Die regulativen Einflüsse der Ketonkörper auf den Intermediärstoffwechsel wurden in grundlegenden Arbeiten von den Gruppen um RANDLE und WIELAND untersucht (54, 72).

Ketonkörper werden in der Leber aus freien Fettsäuren synthetisiert. Die Leber nimmt diese konzentrationsabhängig auf (21) und verwendet sie, wenn ihre Reveresterungs- bzw. Oxidationskapazität ausgeschöpft ist, zur Ketogenese. Reguliert wird dieser Prozeß folglich vor allem über die Höhe des Substratangebotes an die Leber;

eine hormonelle Beeinflussung erfolgt indirekt. Insulin wirkt dabei, als antilipolytisches Hormon, über die Senkung des Fettsäurespiegels antiketogen. Katecholamine und Glucagon dagegen fördern die Lipolyse und damit auch, über das nun erhöhte Fettsäureangebot, die Ketogenese (7, 32).

Ketone werden von den meisten extrahepatischen Geweben in linearer Abhängigkeit von ihrem arteriellen Angebot aufgenommen (12, 15, 19, 46, 55, 70). Postabsorptiv, also nach einem Übernachtsfasten, haben sie eine Konzentration von ca. 0,1 mM, ihr Beitrag zum Energiestoffwechsel ist dementsprechend gering. Nach dreitägigem Hungern aber erreicht der Ketonspiegel Werte von 2,5 mM, nach fünf Tagen liegt er bei 3 mM, nach drei bis vier Wochen Nahrungskarenz steigt er auf 7 mM und mehr (7, 8, 45). Entsprechend nimmt auch die Bedeutung der Ketone für den Energiestoffwechsel zu. Sie werden zunehmend von Muskulatur (45) und Gehirn (2, 43) genutzt. Schon nach fünftägigem Fasten dienen bis zu 70 % des vom Muskel verbrauchten Sauerstoffes zur Oxidation von Ketonkörpern (20, 45, 71). Bei mehr als zehntägiger Fastendauer werden die Ketonkörperextraktion und Oxidation im Organismus dann, trotz weiter ansteigender Konzentration, wieder eingeschränkt (45, 46).

Steigende Konzentrationen von Ketonen signalisieren dem Organismus Kohlenhydratmangel und veranlassen ihn, in den peripheren Geweben den Glucoseverbrauch einzuschränken: Ketone vermindern dort die Glucoseaufnahme und bewirken über eine Hemmung der Pyruvatdehydrogenase eine Reduktion der Glucoseendoxidation. Glucose wird somit vermehrt in Form von Laktat und Pyruvat abgegeben (74). Es besteht dabei eine enge, positive Korrelation zwischen

der Serumkonzentration von  $\beta$ -Hydroxybutyrat und dem Teil der von Muskulatur und Gehirn aufgenommenen Glucose, welcher nicht der aeroben Glycolyse zugeführt wird. So werden im Gehirn nach 15-stündigem Fasten 90 % der aufgenommenen Glucose vollständig oxidiert, nach 120 h sind es, bei entsprechend erhöhten Ketonspiegeln, dann nur mehr 45 % (69).

Diese regulativen Einflüsse der Ketone auf den Kohlenhydratstoffwechsel ermöglichen es dem Organismus bei längerer Nahrungskarenz, wertvolle Proteine einzusparen, da die hepatische Gluconeogenese zur Aufrechterhaltung der lebenswichtigen Glucosekonzentration im Blut bei erhöhten Konzentrationen der Ketonkörper nicht mehr allein auf Aminosäuren aus dem Abbau körpereigenen Eiweißes angewiesen ist, sondern auf die dann vermehrt bereitgestellten C 3-Körper Laktat und Pyruvat zurückgreifen kann.

Neben dieser indirekten Einsparung von Proteinen sind Ketone zusätzlich direkt antiproteolytisch wirksam (24, 29, 48, 49, 61). Auch bei der Regulation des Triglycerid-metabolismus im Fettgewebe wurde eine solche direkte Wirkung der Ketone nachgewiesen. Am Tiermodell konnte demonstriert werden, daß  $\beta$ -Hydroxybutyrat (1, 4, 23, 59) und Acetoacetat (3), aber auch andere Substrate, wie langkettige Fettsäuren (58), Laktat (38) und Acetat (14), die Lipolyse im Fettgewebe hemmen. Primär wird die Lipolyse dort allerdings hormonell über die membranständige Adenylatcyclase reguliert. Lipolytisch wirken Adrenalin, Noradrenalin und Glucaagon, antilipolytisch wirksam ist allein Insulin. Neben dieser hormonellen Wirkung beeinflußt Insulin die Lipolyse indirekt über die Regulation des Kohlenhydratstoffwech-

sels. Solange eine ausreichende Insulinkonzentration dem Fettgewebe genügend  $\alpha$ -Glycerophosphat aus der Glycolyse zur Reveresterung der freien Fettsäuren garantiert, wird eine effektive Lipolyse verhindert (26, 27).

Im Vergleich zum Fettgewebe ist über den Metabolismus der Triglyceride im Muskel noch relativ wenig bekannt. Die bisher vorliegenden Ergebnisse weisen darauf hin, daß an der Regulation von Auf- und Abbau der muskulären Triglyceriddepots Hormone wohl nicht entscheidend beteiligt sind (71). Es zeichnet sich vielmehr ab, daß bei der Steuerung des intramuskulären Triglyceridstoffwechsels einem wechselnden Substratangebot vor dem Hintergrund einer durch Hormone bestimmten katabolen oder anabolen Stoffwechselsituation die entscheidende Bedeutung zukommt (66, 72).

Da Ketonkörper, wie eingangs ausgeführt, als Substrate und Regulatoren eine wichtige Rolle spielen, lag es nahe, einen möglichen Einfluß auf den Triglyceridmetabolismus des Skelettmuskels zu untersuchen.

Die vorliegende Arbeit versucht darzustellen, inwieweit eine akut erhöhte Konzentration von Ketonkörpern die intramuskuläre Lipolyse beeinflusst.

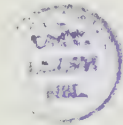


Tabelle I: Klinische Daten der Probanden

| Nr. Name  | Alter<br>(Jahre) | Größe<br>(cm) | Gewicht<br>(kg) | Prozent<br>des Idealgewichts <sup>a</sup> | Hb<br>(g%) | SGOT<br>(U/l) | CH E<br>(U/l) | ↓-Gf<br>(U/l) | Krea-<br>tinin<br>mg/dl | Chole-<br>sterin<br>mg/dl <sup>b</sup> | Trigly-<br>ceride<br>mg/dl <sup>b</sup> | Quick-<br>wert<br>(%) | PTT<br>(sek) | Albu-<br>mine<br>(g/l) | Blut-<br>zucker<br>mg/dl | Thrombo-<br>zyten<br>(1000/ml) |
|-----------|------------------|---------------|-----------------|-------------------------------------------|------------|---------------|---------------|---------------|-------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------|--------------|------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| 1 S.F.    | 23               | 178           | 71              | 100                                       | 15,4       | 7             | 496,0         | 10            | 0,9                     | 215                                    | 183                                     | 90                    | 40           | 52                     | 81                       | 240                            |
| 2. N.K.   | 25               | 179           | 61              | 86                                        | 15,8       | 11            | 5200          | 9             | 0,8                     | 202                                    | 174                                     | 100                   | 40           | 42                     | 76                       | 311                            |
| 3. K.W.   | 27               | 179           | 75              | 105                                       | 15,8       | 10            | 4520          | 11            | 1,0                     | 177                                    | 170                                     | 89                    | 40           | 43                     | 80                       | 322                            |
| 4. D.S.   | 23               | 168           | 60              | 98                                        | 16,0       | 13            | 4470          | 16            | 0,8                     | 191                                    | 82                                      | 95                    | 39           | 47                     | 96                       | 319                            |
| 5. I.M.   | 20               | 172           | 65              | 100                                       | 15,4       | 12            | 6980          | 14            | 0,7                     | 200                                    | 180                                     | 92                    | 40           | 40                     | 79                       | 217                            |
| 6. H.F.   | 28               | 186           | 81              | 105                                       | 15,2       | 9             | 5260          | 8             | 1,1                     | 160                                    | 140                                     | 100                   | 33           | 45                     | 73                       | 287                            |
| $\bar{x}$ | 24,3             | 177           | 68,8            | 99                                        | 15,6       | 10,33         | 5315          | 11,23         | 0,88                    | 190,8                                  | 146,5                                   | 94,33                 | 38,67        | 44,83                  | 80,83                    | 282,67                         |
| SEM       | ±0,49            | ±2,56         | ±3,39           | ±2,85                                     | ±0,13      | ±0,88         | ±349,5        | ±1,26         | ±0,06                   | ±8,03                                  | ±16,03                                  | ±1,98                 | ±1,15        | ±1,74                  | ±3,26                    | ±18,09                         |

<sup>a</sup> nach der Tabelle der Metropolitan Life Assurance Company 1959

<sup>b</sup> Nüchternwerte

## II. METHODIK

### 1. Probanden

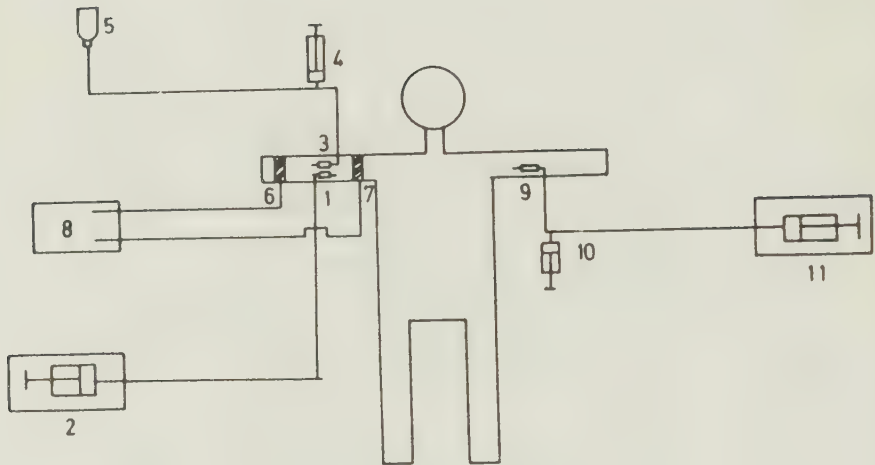
Als Versuchspersonen dienten sechs Medizinstudenten aus München, die sich freiwillig zur Verfügung stellten. Sie wurden ausführlich über Methode und Zielsetzung des Versuches aufgeklärt und auf etwaige Risiken und Komplikationen hingewiesen. Wenn sie sich nach einer Bedenkzeit von einigen Tagen zur Teilnahme entschlossen hatten, erfolgte eine gründliche körperliche Untersuchung. Folgende klinisch-chemischen Parameter wurden im Blut bestimmt und lagen im Normbereich: Transaminasen, Cholesterin, Triglyceride, Blutzucker,  $\gamma$ -GT, Kreatinin, Harnsäure, Hämoglobin, Albumin, Quickwert, Thrombozyten und PTT (Tabelle I).

Das Protokoll dieser Studie wurde von der Ethikkommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Universität gemäß der Deklaration von Helsinki (75) geprüft und genehmigt.

### 2. Versuchsablauf

#### Vorbereitung

Die Probanden waren gehalten, am Vortage gegen 18 Uhr die letzte Mahlzeit einzunehmen. Danach durften sie nur mehr Mineralwasser zu sich nehmen. Auf das Rauchen mußten sie ab diesem Zeitpunkt ebenfalls verzichten. Somit war zu Versuchsbeginn um 9 Uhr am nächsten Tag eine Fasten-



Versuchsanordnung (Schema)

1. Abbocath-T-Nadel in der Arteria brachialis
2. Perfusor für NaCl 0,9 % ohne (basal) und anschließend mit Na- $\beta$ -Hydroxybutyrat
3. Teflonkatheter, retrograd in einer tiefen Unterarmvene
4. Tiefvenöse Blutentnahme über einen Dreiwegehahn
5. Infusion mit NaCl 0,9 % und Heparin (0,1 E/ml)
6. Meßband zur Durchblutungsmessung
7. Staumanschette zur Durchblutungsmessung
8. Venenverschußplethysmograph
9. Abbocath-T-Nadel in der Arteria brachialis
10. Arteriell-systemische Blutentnahme über einen Dreiwegehahn
11. Perfusor mit NaCl 0,9 % und Heparin (2 E/ml)

periode von 15 Stunden gewährleistet. Direkt vor Beginn des Versuches wurden die Probanden noch einmal ausführlich über den Verlauf informiert. Es wurde ihnen nochmals zugesagt, daß sie den Versuch jederzeit, ohne der Bezahlung verlustig zu gehen, abbrechen könnten. Von diesem Angebot wurde in keinem der Fälle Gebrauch gemacht.

#### Katheterisierung einer tiefen Unterarmvene

Die Probanden wurden mit leicht abduzierten Armen möglichst bequem auf einem OP-Tisch gelagert. Durch Palpation identifizierte man in der Ellenbeuge eine Vene, die tiefes Unterarmgewebe drainiert. Mit Merfen<sup>R</sup> wurde der Arm gründlich desinfiziert, anschließend deckte man den Probanden mit sterilen Tüchern ab. Nach Lokalanästhesie wurde dann, unter sterilen Kautelen, die Vene retrograd punktiert und ein Teflonkatheter (Vygon, Frankreich Code Nr. 11512) nach der Methode von SELDINGER über einen Stahlmandrin eingeführt.

Es wurde angenommen, daß eine tiefe Unterarmvene, die im wesentlichen Muskelgewebe drainiert, dann punktiert war, wenn die Katheterspitze nicht mehr zu tasten war und die sofort bestimmte arteriovenöse  $O_2$ -Differenz mehr als 6 Vol.% betrug (53).

Um das Infusionssystem und den dazwischengeschalteten Dreiwegehahn offen zu halten, wurden geringe Mengen physiologischer Kochsalzlösung versetzt mit etwas Heparin (0,1 E/ml Liquemin R, Hoffman-La Roche AG Grenzach) infundiert.

### Katheterisierung der Arteria brachialis

Am gleichen Arm wurde zur Infusion von  $\beta$ -Hydroxybutyrat die Arteria brachialis punktiert. Nach Lokalanästhesie wurde unter sterilen Bedingungen eine Abbocath<sup>R</sup>-T-Nadel (Abbot Ireland Ltd., Republic of Ireland, No. 4535-206) in die Arterie eingeführt und mit Hilfe einer Infusionspumpe (Perfusor<sup>R</sup>, Braun Melsungen, BRD) durch heparinfreie physiologische Kochsalzlösung offengehalten (0,2 ml/min.).

Zur arteriellen Blutentnahme wurde die Arteria brachialis des anderen Armes auf dieselbe Weise punktiert. Hier wurde die Nadel über einen Perfusor mit physiologischer Kochsalzlösung versetzt mit Heparin gespült (0,2 ml/min., 2 E Heparin/ml.).

Zur Blutentnahme waren in die Systeme jeweils Dreiwegehähne eingeschaltet.

### Blutabnahme: Nullperiode, Infusionsperiode

Nach einer kurzen Pause, die dazu diente, den durch die Manipulationen bei den Probanden bedingten Streß abklingen zu lassen, wurden über eine 30-minütige Basalperiode und die folgende 60-minütige Infusionsperiode alle 10 Minuten arterielle und tiefvenöse Blutproben entnommen. Daran anschließend wurde jeweils die Unterarmdurchblutung bestimmt.

Aus Na- $\beta$ -Hydroxybutyrat, von der Firma Pfrimmer, Erlangen, freundlicherweise zur Verfügung gestellt, wurde unter sterilen Bedingungen eine einmolare wässrige Lösung hergestellt. Intraarteriell wurden davon 60  $\mu$ mol/min. verabreicht, wobei gerade so viel physiologische Kochsalzlösung zugesetzt wurde, daß 0,2 ml/min. infundiert wurden, also das gleiche Volumen wie in der Basalperiode.

### 3. Durchblutungsmessung

Die Durchblutung des Unterarmes wurde mit einer modifizierten Form (17) der Venenverschlußplethysmographie nach R. J. WHITNEY (68) bestimmt.

Dabei wird durch eine Staumanschette, die 20 Sekunden lang automatisch auf einen subdiastolischen Druck von ca. 60 mm/Hg gebracht wird, der venöse Rückfluß aus dem Unterarm unterbunden.

Da der arterielle Zustrom unbeeinflusst bleibt, entspricht die resultierende Volumenzunahme des Unterarmes der einströmenden Blutmenge. Die Volumenzunahme wird mit einem Meßfühler in Form eines Armbandes gemessen, das den Vorderarm locker umschließt. In dem Armband befinden sich zwei kleinkalibrige, mit Quecksilber gefüllte Gummischläuche, die durch die Volumenzunahme des Unterarmes gedehnt werden. Proportional dazu steigt der elektrische Widerstand des Quecksilbers. Aus der Änderung der Widerstandswerte wird der Umfang, die Umfangsänderung und daraus die relative Volumenzunahme des Unterarms in ml Bluteinstrom pro 100 ml Gewebevolumen berechnet.

#### 4. Substratanalysen

Sofort nach Entnahme wurden 2 ml Blut mit 6 ml 6 %iger Perchlorsäure enteiweißt. 3 ml Blut wurden zur Serumgewinnung zentrifugiert und bis zum Versuchsende in Eiswasser gestellt. Der eiweißfreie Rückstand wurde mit Kaliumhydrogencarbonat auf eine pH von 7,0 zurücktitriert. Wegen der hohen Flüchtigkeit wurde Acetoacetat noch am gleichen Tag bestimmt, die anderen Proben wurden bis zur Auswertung bei - 20°C tiefgefroren.

Zur Haematokritbestimmung wurde Vollblut in heparinisierten Mikrokapillaren aufgezo-gen.

##### Bestimmung im Vollbut

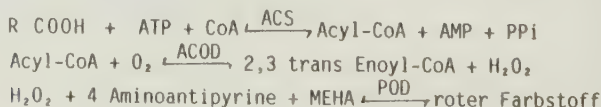
##### Haematokrit

Mit Vollblut gefüllte, ungraduierte, heparinisierte Kapillaren wurden in einer Spezialzentrifuge (Fa. Hettich, BRD) bei 15.000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Die Auswertung erfolgte mit dem dazugehörigen Ablesegerät (67).

##### Bestimmung im Serum

##### Freie Fettsäuren

Die freien Fettsäuren wurden mit Hilfe des Nefa C-Testes (Wako Pure Chemical Industries LTD., Japan) nach folgendem Prinzip bestimmt:

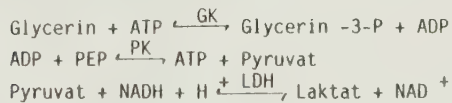


|      |   |                                                             |
|------|---|-------------------------------------------------------------|
| ACS  | = | Acyl-CoA Synthetase                                         |
| PPI  | = | Pyrophosphat                                                |
| ACOD | = | Acyl-CoA Oxidase                                            |
| MEHA | = | 3-Methyl - N - ethyl - N<br>( $\beta$ -hydroxyethyl)-anilin |
| POD  | = | Peroxidase                                                  |

Der entstehende Farbstoff wird bei 550 nm photometrisch gemessen.

### Glycerin

Glycerin wurde nach der Methode von EGGSTEIN und KUHLMANN bestimmt (13). Folgendes Prinzip liegt zugrunde:



|     |   |                     |
|-----|---|---------------------|
| PEP | = | Phosphoenolpyruvat  |
| GK  | = | Glycerokinase       |
| PK  | = | Pyruvatkinase       |
| LDH | = | Laktatdehydrogenase |

Gemessen wird die Extinktionsabnahme von NADH bei 334 nm.

## Bestimmung im enteiweißten Oberstand

### $\beta$ -Hydroxybutyrat

Die Bestimmung erfolgt photometrisch nach dem von WILLIAMSON und MELLANBY beschriebenen Verfahren (74). Dabei wird  $\beta$ -Hydroxybutyrat durch  $\beta$ -Hydroxybutyrat-Dehydrogenase und  $\text{NAD}^+$  oxidiert. Die Reaktion läuft stöchiometrisch ab.

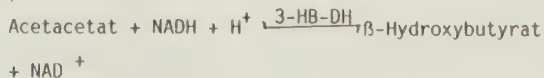


3 HB-DH = 3 Hydroxybutyratdehydrogenase

Trennt man Acetacetat als Hydrazon ab, wird die Reaktion vollständig nach rechts verlagert. NADH wird bei 334 nm photometrisch bestimmt.

### Bestimmung von Acetoacetat

Die Bestimmung erfolgt enzymatisch-photometrisch nach dem von MELLANBY und WILLIAMSON angegebenen Verfahren (36).



3HB-DH = 3Hydroxybutyratdehydrogenase

Das Reaktionsgleichgewicht liegt ganz auf der Seite des  $\beta$ -Hydroxybutyrats, so daß die Extinktionsabnahme von NADH bei 334 nm stöchiometrisch der Acetacetatkonzentration der Probe entspricht.

5. pH-Bestimmung

Die pH-Messungen wurden im Zentrallabor der Klinik mit Hilfe des Automatic Gas Check AVL 940 (AVL GmbH für Elektromedizin, Bad Homburg, BRD) durchgeführt.

6. Sauerstoffmessung

Zur Bestimmung des Sauerstoffgehaltes wurde ein Haemoreflektor (Brinkmann Haemoreflektore MO I-D 596, Kipp und Zonen Analysengeräte Delft, Niederlande) verwandt. Gemessen wird in einem Absorptionsspektrum von 600-680 nm (77).

Zur Analyse werden 0,5 ml heparinisiertes Vollblut mit 0,5 ml einer Dilutionslösung (2 %ige NaCl, 0,3 % Na-Salizylat und 0,05 % Na-Cyanid) in einer luftfreien Spritze gemischt und in eine Küvette gegeben.

Nachdem das Gerät mit Lösungen bekannter Sauerstoffsättigungsgrade geeicht wurde, können nun die Reflexionswerte der Probe (S %) abgelesen und nach folgender Formel in Sättigungswerte umgerechnet werden.

$$\frac{S\% \times Hb \times 1,34}{100 \times 0,022414} \quad \mu\text{mol}/100 \text{ ml}$$

7. Mathematische und statistische Methoden

Es fanden prinzipiell bei allen Analysen Doppelbestimmungen statt. Aus den arteriellen und tiefvenösen Substratkonzentrationen errechneten wir folgende Werte:

### Arterio-tiefvenöse Differenz (AVD)

Arterielle (A) minus tiefvenöse (V) Konzentration  $A - V$  ( $\mu\text{mol}/100 \text{ ml}$ ): Positiver Wert bei Aufnahme,  
negativer Wert bei Abgabe des  
Substrates durch den Muskel.

### Prozentuale Extraktion ( % E )

Damit wird der Quotient aus der arterio-tiefvenösen Differenz multipliziert mit 100 und der arteriellen Konzentration bezeichnet.

$$\frac{AVD \times 100}{A}$$

Die prozentuale Extraktion drückt aus, welcher Prozentsatz des arteriellen Angebotes durch den Muskel aufgenommen wurde.

### Utilisation (Ut) und Produktion (Pr)

Die Utilisation bzw. die Produktion wird aus dem Produkt der arterio-tiefvenösen Differenz bzw. tief-venös-arteriellen Differenz ( $\mu\text{mol}/100 \text{ ml}$ ) und der Durchblutung des Unterarms (DB) berechnet.

$$\frac{AVD \times DB}{100} \quad (\mu\text{mol}/100 \text{ g} \times \text{min.})$$

### Statistik

Aus den ermittelten Werten errechneten wir das arithmetische Mittel ( $\bar{x}$ ) und die Standardabweichung (SEM).

Signifikanz wurde mit Hilfe des Student-t-Tests für verbundene Stichproben ermittelt. Ab einem  $p < 0,05$  wurden signifikante Differenzen angenommen (28).

### III. ERGEBNISSE

#### 1. pH und Durchblutung

Der pH-Wert im tiefvenösen Blut blieb während der Infusion von  $\beta$ -Hydroxybutyrat unverändert bei 7,38.

Die Durchblutung des Vorderarmes stieg schon 10 Minuten nach Infusionsbeginn signifikant an von basal  $3,3 \pm 0,5$  auf  $4,3 \pm 0,7$  ml/100 g x min.

Im anschließenden Versuchsverlauf war eine kontinuierliche weitere leichte Zunahme der Unterarmperfusion zu beobachten, bei Versuchsende lag sie bei  $4,9 \pm 0,7$  ml/100 g x min.

#### 2. Arterielle und tiefvenöse Substratkonzentrationen, arteriovenöse Differenzen, muskuläre Substrataufnahme- bzw. -abgaberraten

##### Glycerin

Während des gesamten Versuchsverlaufes kam es zu keinen größeren Veränderungen der arteriellen Glycerinkonzentration. Sie nahm während der ersten 30 Min. von basal  $3,93 \pm 0,72$  leicht ab bis auf  $3,4 \pm 0,6$   $\mu$ mol/100 ml und stieg dann bis Versuchsende wieder gering, aber signifikant, auf  $4,2 \pm 0,8$ . Die tiefvenöse Glycerinkonzentration fiel 10 Minuten nach Beginn der Infusion von

$\beta$ -Hydroxybutyrat signifikant von basal  $6,12 \pm 0,92$  auf  $4,2 \pm 0,7$   $\mu$ mol/100 ml, nach 20 Minuten auf  $3,0 \pm 0,4$ . Damit lag sie auch im weiteren Verlauf gering unter der arteriellen Konzentration. In der Folge war, parallel zum arteriellen Anstieg, eine leichte Konzentrationszunahme bis auf  $3,8 \pm 0,7$   $\mu$ mol/100 ml bei Versuchsende zu beobachten.

Tabelle II: Arterielle (A) und tiefvenöse (V) Konzentrationen von Glycerin, freien Fettsäuren,  $\beta$ -Hydroxybutyrat und Acetoacetat sowie die prozentuale Extraktion von Acetoacetat (% E) während der Basalperiode und der intraarteriellen Infusion von  $\beta$ -Hydroxybutyrat

Intraarterielle Infusion von  $\beta$ -Hydroxybutyrat (60  $\mu$ mol/min.)

| Minuten                 | Basal                                  | 10                                   | 20                                   | 30                                   | 40                                   | 50                                    | 60                                    |
|-------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Glycerin                | A 3,93 $\pm$ 0,72<br>V 6,12 $\pm$ 0,92 | 3,9 $\pm$ 0,8<br>4,2 $\pm$ 0,7*      | 3,5 $\pm$ 0,6<br>3,0 $\pm$ 0,4*      | 3,4 $\pm$ 0,6<br>3,4 $\pm$ 0,6*      | 3,5 $\pm$ 0,7<br>3,3 $\pm$ 0,7*      | 3,8 $\pm$ 0,8<br>3,4 $\pm$ 0,7*       | 4,2 $\pm$ 0,8*<br>3,8 $\pm$ 0,7*      |
| freie Fettsäuren        | A 26,8 $\pm$ 3,8<br>V 33,5 $\pm$ 5,9   | 28,9 $\pm$ 4,7<br>28,9 $\pm$ 4,7*    | 28,8 $\pm$ 5,2<br>27,5 $\pm$ 4,9*    | 28,2 $\pm$ 5,4<br>26,2 $\pm$ 5,5*    | 29,3 $\pm$ 5,8<br>28,5 $\pm$ 6,0*    | 31,8 $\pm$ 7,0*<br>28,8 $\pm$ 6,9*    | 31,8 $\pm$ 7,0*<br>30,4 $\pm$ 7,4*    |
| $\beta$ -Hydroxybutyrat | A 7,52 $\pm$ 1,48<br>V 5,61 $\pm$ 1,09 | (7,8 $\pm$ 1,5)<br>12,31 $\pm$ 0,62* | (8,1 $\pm$ 1,5)<br>20,13 $\pm$ 2,56* | (8,6 $\pm$ 1,6)<br>23,35 $\pm$ 3,08* | (8,9 $\pm$ 1,8)<br>25,96 $\pm$ 3,71* | (11,1 $\pm$ 2,4)<br>27,48 $\pm$ 4,30* | (11,3 $\pm$ 2,4)<br>30,85 $\pm$ 5,43* |
| Aceto - acetat          | A 3,7 $\pm$ 0,53<br>V 2,83 $\pm$ 0,41  | 3,53 $\pm$ 0,70<br>3,05 $\pm$ 0,73   | 4,00 $\pm$ 0,85<br>3,33 $\pm$ 0,80   | 4,73 $\pm$ 1,0*<br>3,81 $\pm$ 0,66*  | 4,60 $\pm$ 1,01*<br>3,98 $\pm$ 0,66* | 5,16 $\pm$ 1,17*<br>4,33 $\pm$ 0,73*  | 5,18 $\pm$ 1,24*<br>4,63 $\pm$ 0,75*  |
| % E                     | 25,6 $\pm$ 3,9                         | 14,1 $\pm$ 11,5                      | 15,3 $\pm$ 11,8                      | 15,5 $\pm$ 10,6                      | 6,6 $\pm$ 13,4                       | 8,3 $\pm$ 10,4                        | 2,3 $\pm$ 11,2                        |

Die Daten sind angegeben als Mittelwert  $\pm$  SEM in  $\mu$ mol/100 ml bzw. in Prozent. Für die Basalperiode wurde für jeden Probanden ein Mittel aus 4 in 10-minütigen Intervallen abgenommenen Blutproben errechnet.

( ): Systemische Werte, gemessen an der kontralateralen Arteria brachialis.

\* : Signifikanter Unterschied zur Basalperiode im verbundenen t-Test ( $p < 0,05$ )

Tabelle III:

Arteriovenöse Differenzen (AVD) und muskuläre Utilisations- bzw. Produktionsraten (Ut/Pr) von Glycerin, freien Fettsäuren,  $\beta$ -Hydroxybutyrat und Acetoacetat sowie die Durchblutung des Vorderarmes (DB) während der Basalperiode und der intraarteriellen Infusion von  $\beta$ -Hydroxybutyrat

Intraarterielle Infusion von  $\beta$ -Hydroxybutyrat ( $60 \mu\text{mol/min.}$ )

| Minuten                 | Basal              | 10                  | 20                 | 30                 | 40                 | 50                 | 60                 |
|-------------------------|--------------------|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Glycerin                |                    |                     |                    |                    |                    |                    |                    |
| AVD                     | -2,22 $\pm$ 0,69   | -0,4 $\pm$ 0,2*     | 0,50 $\pm$ 0,34*   | -0,1 $\pm$ 0,3*    | 0,14 $\pm$ 0,2*    | 0,4 $\pm$ 0,3*     | 0,46 $\pm$ 0,25*   |
| Ut/Pr                   | -0,065 $\pm$ 0,024 | -0,011 $\pm$ 0,009* | 0,012 $\pm$ 0,009* | 0,003 $\pm$ 0,009* | 0,01 $\pm$ 0,015*  | 0,020 $\pm$ 0,012* | 0,021 $\pm$ 0,006* |
| freie Fettsäuren        |                    |                     |                    |                    |                    |                    |                    |
| AVD                     | -6,8 $\pm$ 2,4     | 0 $\pm$ 1,2*        | 1,2 $\pm$ 1,5*     | 2,2 $\pm$ 1,8*     | 0,7 $\pm$ 1,2*     | 3,1 $\pm$ 1,4*     | 1,4 $\pm$ 0,8*     |
| Ut/Pr                   | -0,199 $\pm$ 0,060 | -0,004 $\pm$ 0,061* | 0,059 $\pm$ 0,046* | 0,118 $\pm$ 0,093* | 0,018 $\pm$ 0,061* | 0,205 $\pm$ 0,109* | 0,090 $\pm$ 0,043* |
| $\beta$ -Hydroxybutyrat |                    |                     |                    |                    |                    |                    |                    |
| AVD                     | 1,92 $\pm$ 0,74    | -                   | -                  | -                  | -                  | -                  | -                  |
| Ut/Pr                   | 0,061 $\pm$ 0,025  | -                   | -                  | -                  | -                  | -                  | -                  |
| Acetoacetat             |                    |                     |                    |                    |                    |                    |                    |
| AVD                     | 1,03 $\pm$ 0,20    | 0,48 $\pm$ 0,40*    | 0,66 $\pm$ 0,41*   | 0,91 $\pm$ 0,59    | 0,61 $\pm$ 0,65*   | 0,83 $\pm$ 0,72    | 0,55 $\pm$ 0,80*   |
| Ut/Pr                   | 0,031 $\pm$ 0,007  | 0,023 $\pm$ 0,013   | 0,032 $\pm$ 0,017  | 0,036 $\pm$ 0,029  | 0,020 $\pm$ 0,035  | 0,028 $\pm$ 0,036  | 0,027 $\pm$ 0,041  |
| DB                      |                    |                     |                    |                    |                    |                    |                    |
|                         | 3,3 $\pm$ 0,5      | 4,3 $\pm$ 0,7*      | 4,6 $\pm$ 0,7*     | 4,8 $\pm$ 0,8*     | 4,8 $\pm$ 0,8*     | 4,9 $\pm$ 0,8*     | 4,9 $\pm$ 0,7*     |

Die Daten sind angegeben als Mittelwert  $\pm$  SEM in  $\mu\text{mol}/100 \text{ ml}$  (AVD), in  $\mu\text{mol}/100 \text{ g} \times \text{min.}$  (Ut/Pr) und in  $\text{ml}/100 \text{ g} \times \text{min.}$  (DB).

Für die Basalperiode wurde für jeden Probanden ein Mittel aus 4 in 10-minütigen Intervallen abgenommenen Blutproben errechnet.

\* : Signifikanter Unterschied zur Basalperiode im verbundenen t-Test ( $p < 0,05$ )

Die basale arteriovenöse Differenz betrug  $-2,22 \pm 0,69$   $\mu\text{mol}/100 \text{ ml}$ , nach 10-minütiger Infusion von  $\beta$ -Hydroxybutyrat lag sie nur mehr bei  $-0,4 \pm 0,2$ . Im weiteren Verlauf bewegten sich die Differenzen, bei leichter Tendenz zu positiven Werten, um Null. Die während der Basalperiode zu beobachtende Glycerinproduktion des Muskels ( $-0,066 \pm 0,024$   $\mu\text{mol}/100 \text{ g} \times \text{min.}$ ) sank schon 10 Minuten nach Beginn der Infusion signifikant auf  $-0,011 \pm 0,009$   $\mu\text{mol}/100 \text{ g} \times \text{min.}$ . Ab der 20. Minute wurde Glycerin im Mittel bei großer Streuung sogar utiliisiert ( $0,012 \pm 0,009$ ), zum Schluß lag die Glycerinaufnahme bei  $+ 0,021 \pm 0,006$   $\mu\text{mol}/100 \text{ g} \times \text{min.}$ .

#### Freie Fettsäuren

Die arterielle Konzentration der freien Fettsäuren erhöhte sich während der Versuchsdauer gering, aber kontinuierlich von basal  $26,8 \pm 3,8$  auf  $31,8 \pm 7,0$   $\mu\text{mol}/100 \text{ ml}$ .

Die tiefvenöse Basalkonzentration betrug  $33,5 \pm 5,9$   $\mu\text{mol}/100 \text{ ml}$ . Im Verlauf der Infusionsperiode fielen die Spiegel etwas ab und lagen bei ca.  $28$   $\mu\text{mol}/100 \text{ ml}$ .

Die arteriovenöse Differenz von basal  $-6,8 \pm 2,4$   $\mu\text{mol}/100 \text{ ml}$  war nach 10 Minuten bei Null und in der Folge im Mittel stets leicht positiv.

Eine basale Produktion freier Fettsäuren ( $0,199 \pm 0,060$   $\mu\text{mol}/100 \text{ g} \times \text{min.}$ ) kam nach 10 Minuten beinahe vollständig zum Erliegen ( $-0,004 \pm 0,061$ ).

Im weiteren Verlauf war bei großer Streubreite eine leichte Utilisation der freien Fettsäuren durch den Muskel zu beobachten.

#### $\beta$ -Hydroxybutyrat

Nota bene! Die angegebenen arteriellen Konzentrationen von  $\beta$ -Hydroxybutyrat sind systemische Werte, sie wurden am kontralateralen Arm bestimmt!

Während der intraarteriellen Infusion zeigte sich ein langsamer Anstieg der systemisch arteriellen Konzentrationen von basal  $7,52 \pm 1,48$  auf  $11,3 \pm 2,4$   $\mu\text{mol}/100$  ml. Tiefvenös fand sich eine Basalkonzentration von  $5,61 \pm 1,09$   $\mu\text{mol}/100$  ml. Nach 10-minütiger Infusion von  $\beta$ -Hydroxybutyrat hatte sich dieser Wert verdoppelt ( $12,31 \pm 0,62$ ), er stieg dann bis zu Versuchsende auf  $30,75 \pm 5,34$   $\mu\text{mol}/100$  ml.

Die basale arteriovenöse Differenz betrug  $1,92 \pm 0,74$   $\mu\text{mol}/100$  ml, es errechnete sich dabei eine Utilisation durch den Muskel von  $0,061 \pm 0,025$   $\mu\text{mol}/100$  g x min.

Für die Infusionsperiode ist eine Kalkulation der muskulären Utilisation von  $\beta$ -Hydroxybutyrat nicht möglich, da die durch die Infusion erzeugte arterielle Eingangskonzentration nicht bestimmt werden konnte.

#### Acetoacetat

Hier war ein kontinuierlicher, langsamer Anstieg der arteriellen Konzentrationen von basal  $3,70 \pm 0,53$  auf schließlich  $5,18 \pm 1,24$   $\mu\text{mol}/100$  ml zu beobachten. Die

Zunahme der tiefvenösen Werte war etwas ausgeprägter, sie stiegen von basal  $2,83 \pm 0,41$  auf  $4,63 \pm 0,75$   $\mu\text{mol}/100$  ml nach 60 Minuten. Die basale arteriovenöse Differenz von  $1,03 \pm 0,20$   $\mu\text{mol}/100$  ml verringerte sich während der Infusion von  $\beta$ -Hydroxybutyrat zunächst nur leicht, bei Versuchsende war sie dann jedoch signifikant erniedrigt ( $0,55 \pm 0,80$   $\mu\text{mol}/100$  ml).

Bei zwei Probanden wurden die arteriovenösen Differenzen nach Beginn der Infusion negativ.

Die prozentuale Extraktion von Acetoacetat durch den Muskel war dementsprechend deutlich rückläufig. Basal wurden noch  $25,6 \pm 3,9$  % des arteriell angebotenen Acetoacetats extrahiert, bei Versuchsende waren es bei großer Streubreite dann nur mehr  $2,3 \pm 11,2$  %. Wegen des bei den einzelnen Probanden stark divergierenden Verhaltens ergab sich für diesen deutlichen numerischen Unterschied jedoch keine Signifikanz.

Acetoacetat wurde basal und während der Infusionsperiode im gleichen Ausmaß, durchschnittlich mit etwa  $0,03$   $\mu\text{mol}/100$  g  $\times$  min. utilized, es kam dabei zu keinen signifikanten Veränderungen.

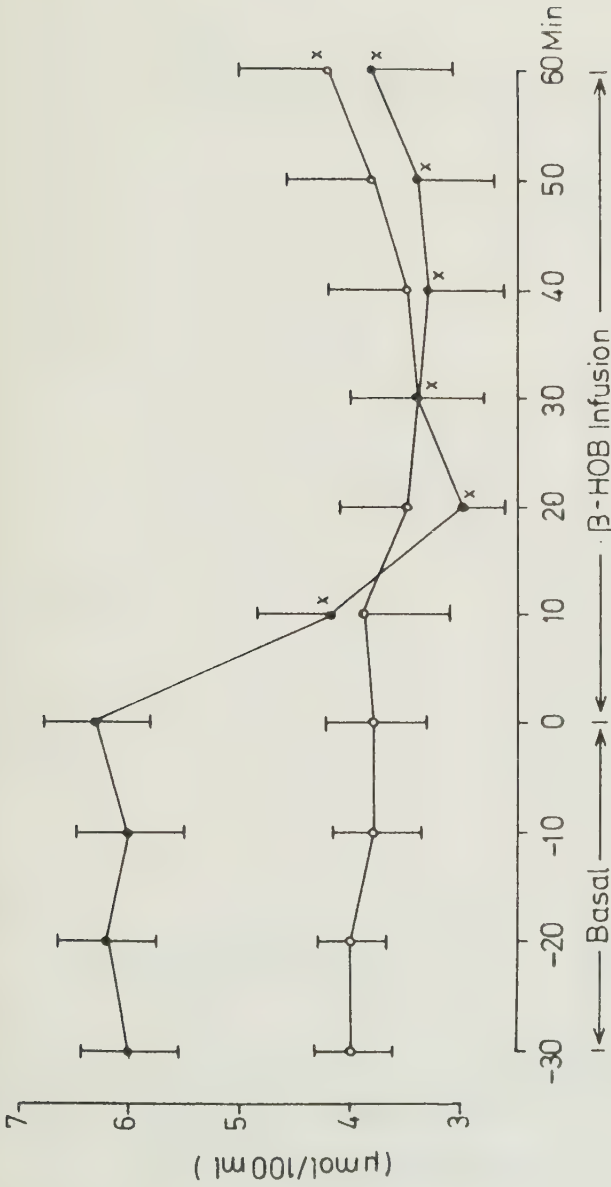


Abb. 1: Arterielle (○) und tiefvenöse (●) Konzentrationen von GLYCERIN ( $\bar{x}$  + SEM) während der Basalperiode und der intraarteriellen Infusion von  $\beta$ -Hydroxybutyrat

+ Signifikanter Unterschied im Vergleich zur Basalperiode im verbundenen t-Test ( $p < 0,05$ )

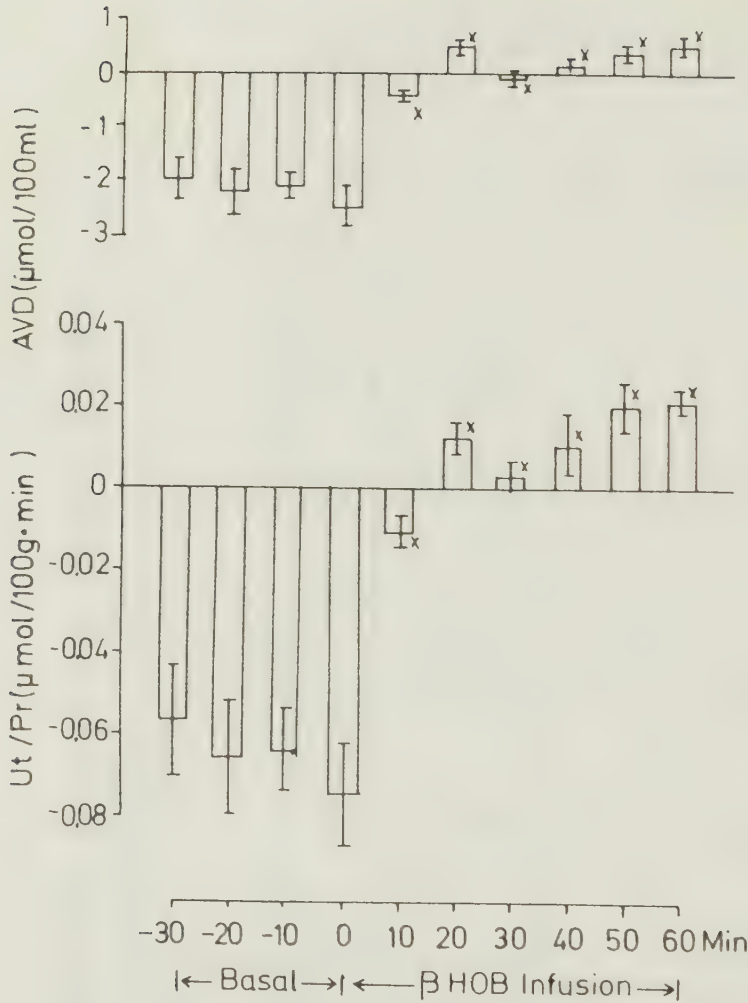


Abb. 2: Arteriovenöse Differenzen (AVD) und muskuläre Utilisations- bzw. Produktionsraten (Ut/Pr) von GLYCERIN ( $\bar{x} \pm \text{SEM}$ ) während der Basalperiode und der intraarteriellen Infusion von  $\beta$ -Hydroxybutyrat

+ Signifikanter Unterschied gegenüber der Basalperiode im verbundenen t-Test ( $p < 0,05$ )

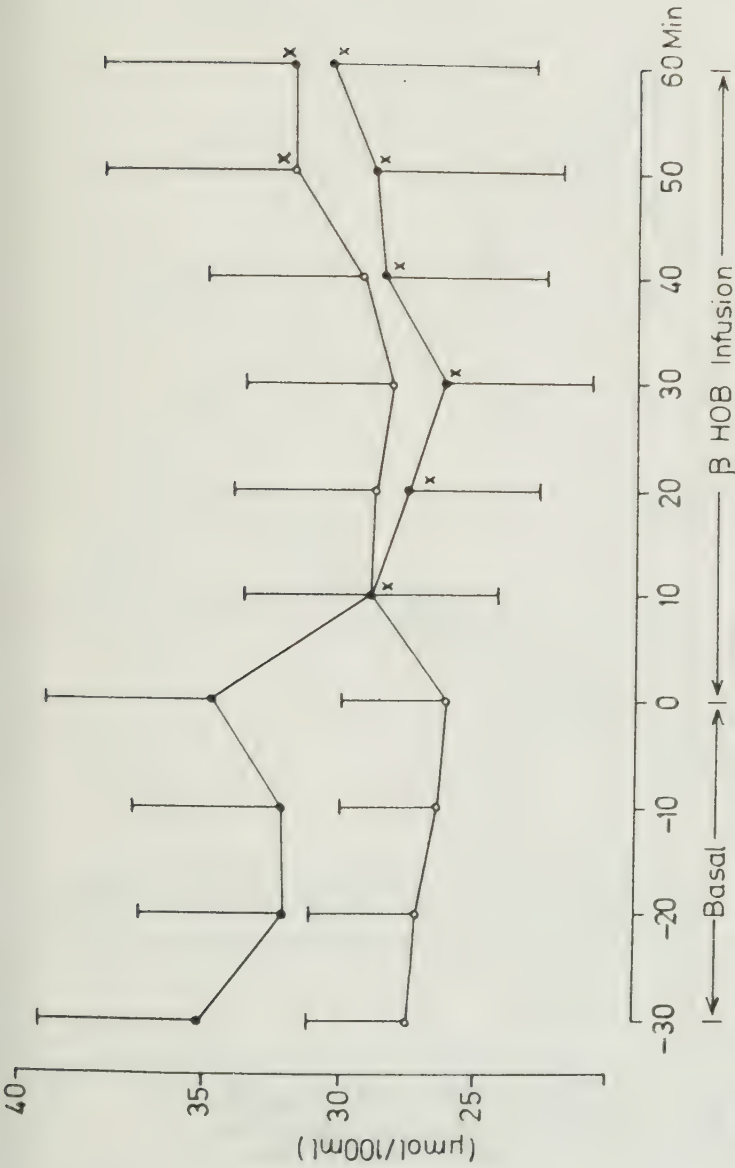


Abb. 3: Arterielle (○—○) und tiefvenöse (●—●) Konzentrationen der FREIEN FETTSÄUREN ( $\bar{x} \pm \text{SEM}$ ) während der Basalperiode und der intraarteriellen Infusion von  $\beta$ -Hydroxybutyrat

\* Signifikanter Unterschied im Vergleich zur Basalperiode im verbundenen t-Test ( $p < 0.05$ )

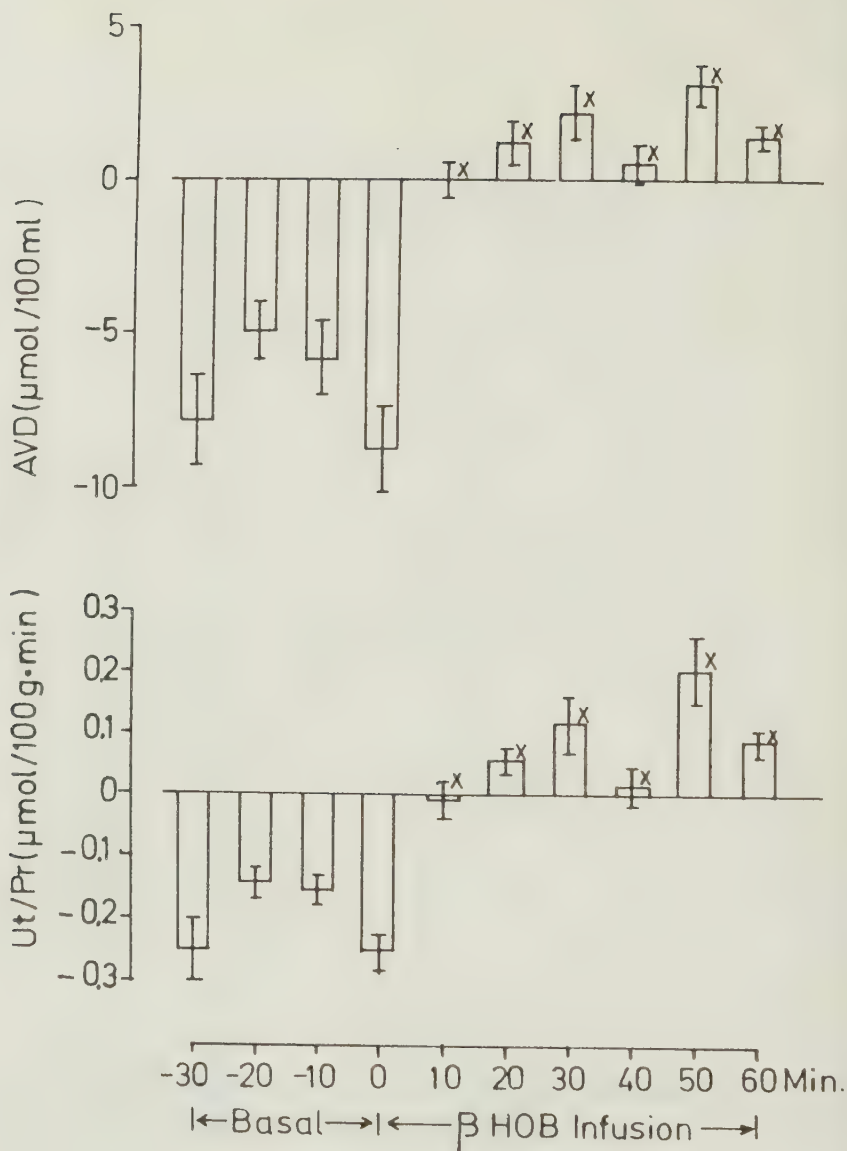


Abb. 4: Arteriovenöse Differenzen (AVD) und muskuläre Utilisations- bzw. Produktionsraten (Ut/Pr) der FREIEN FETTSÄUREN ( $\bar{x} \pm \text{SEM}$ ) während der Basalperiode und der intraarteriellen Infusion von  $\beta$ -Hydroxybutyrat

\* Signifikanter Unterschied gegenüber der Basalperiode im verbundenen t-Test ( $p < 0,05$ )

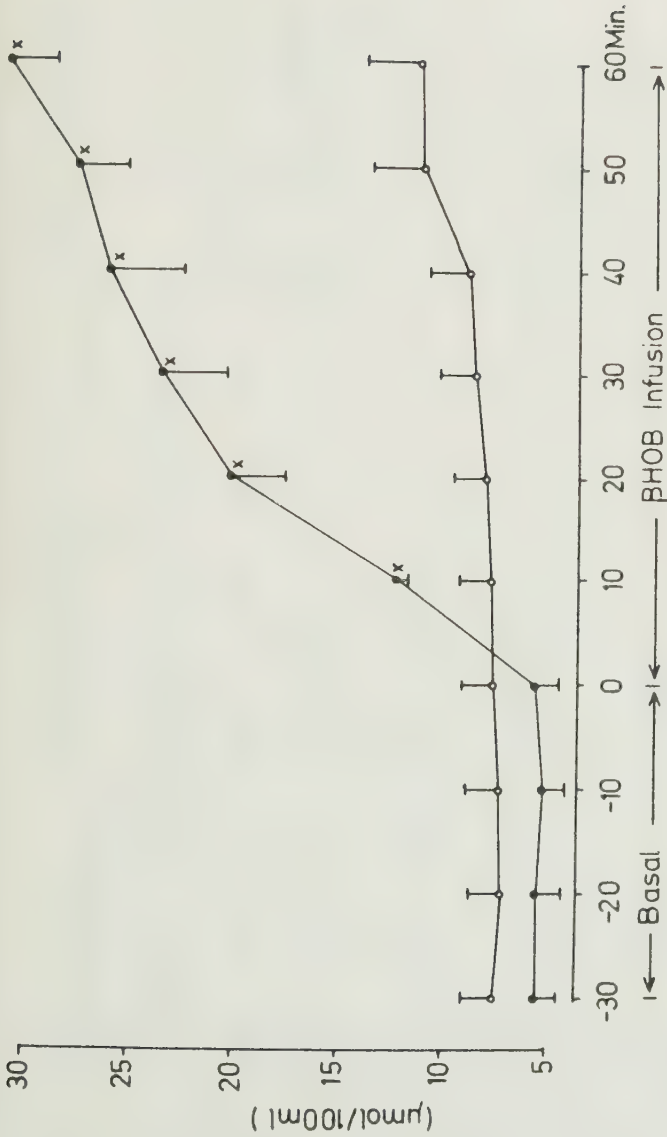


Abb. 5: Systemisch (I) arterielle (o—o) und tiefvenöse (●—●) Konzentrationen von  $\beta$ -HYDROXYBUTYRAT ( $\bar{x} \pm \text{SEM}$ ) während der Basalperiode und der Intraarteriellen Infusion von  $\beta$ -Hydroxybutyrat

+ — Signifikanter Unterschied gegenüber der Basalperiode im verbundenen t-Test ( $p < 0,05$ )

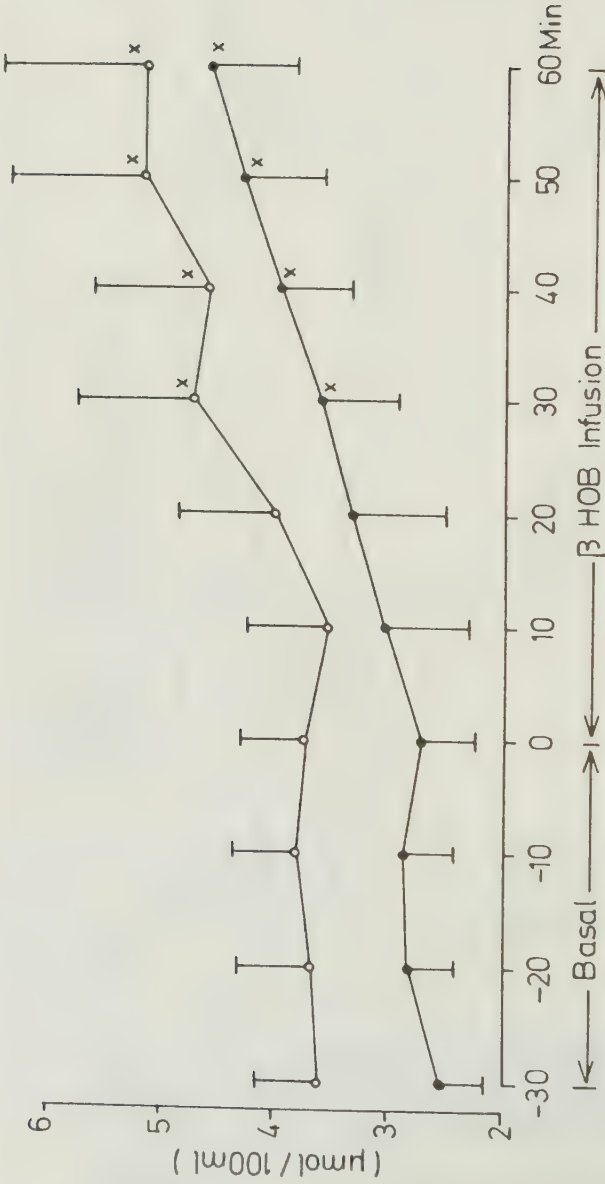


Abb. 6: Arterielle (○—○) und tiefvenöse (●—●) Konzentrationen von ACETOACETAT ( $\bar{x} \pm \text{SEM}$ ) während der Basalperiode und der intraarteriellen Infusion von  $\beta$ -Hydroxybutyrat

Signifikanter Unterschied im Vergleich zur Basalperiode im verbundenen t-Test ( $p < 0.05$ )

+

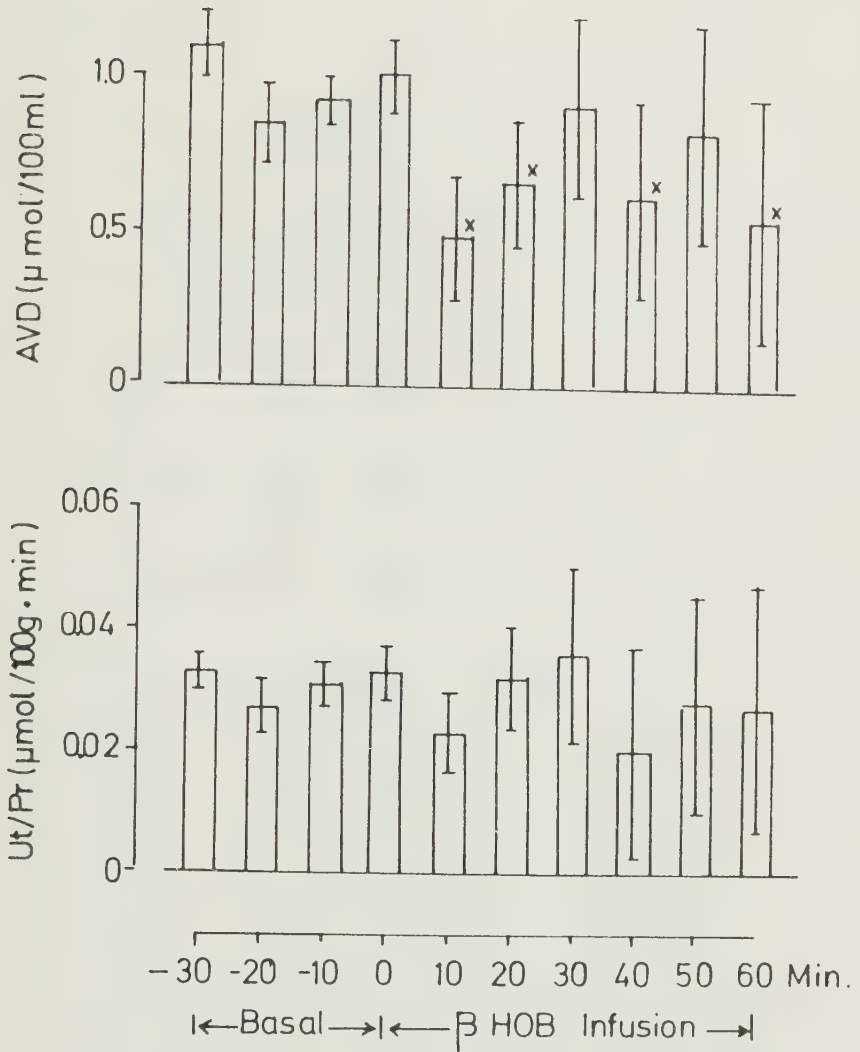


Abb. 7: Arteriovenöse Differenzen (AVD) und muskuläre Utilisations- bzw. Produktionsraten (Ut/Pr) von ACETOACETAT ( $\bar{x} \pm \text{SEM}$ ) während der Basalperiode und der intraarteriellen Infusion von  $\beta$ -Hydroxybutyrat

+ Signifikanter Unterschied gegenüber der Basalperiode im verbundenen t-Test ( $p < 0,05$ )

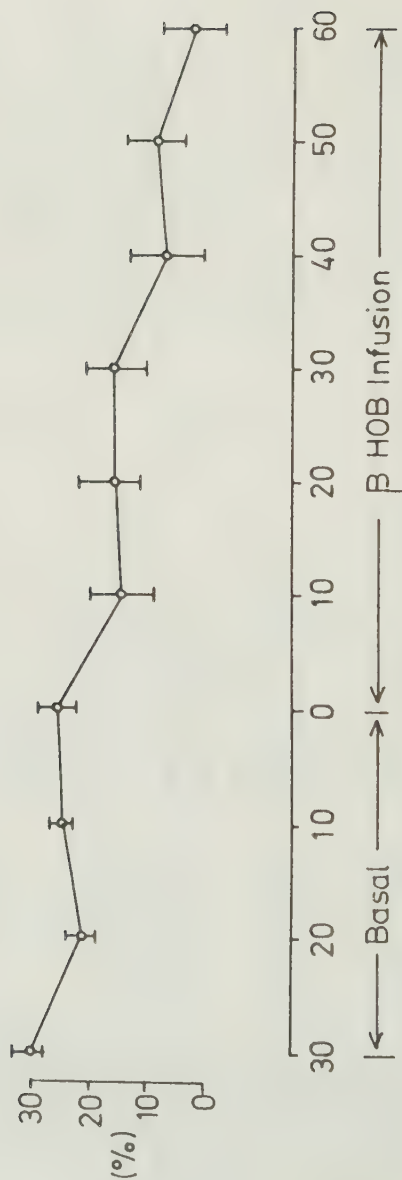


Abb. 8: Prozentuale Extraktion (%) von ACETOACETAT ( $\bar{x} \pm \text{SEM}$ ) während der Basal-  
periode und der Infusion von  $\beta$ -Hydroxybutyrat

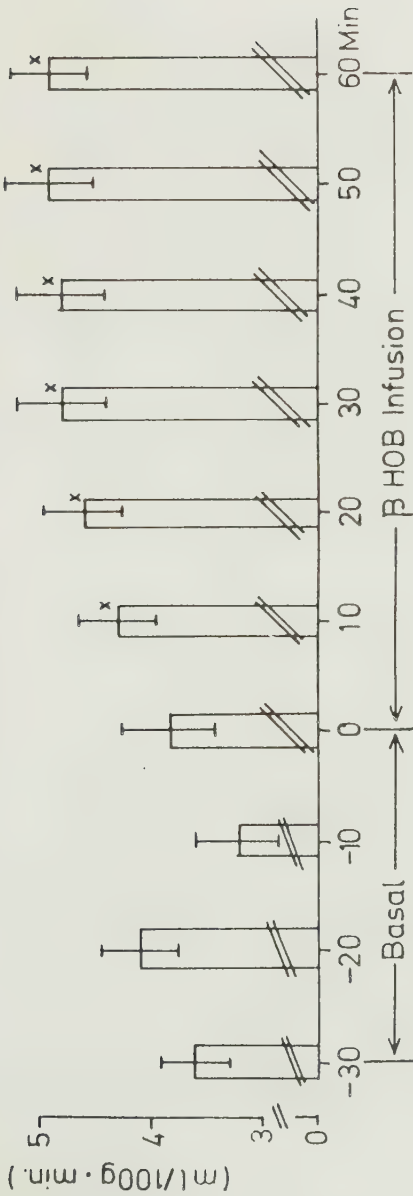


Abb. 9: DURCHBLUTUNG DES UNTERARMES ( $\bar{x} \pm \text{SEM}$ ) während der Basalperiode und der intraarteriellen Infusion von  $\beta$ -Hydroxybutyrat.

+ Signifikanter Unterschied zur Basalperiode im verbundenen t-Test ( $p < 0.05$ )



#### IV. DISKUSSION

Der Substratstoffwechsel des Skelettmuskels wurde mit Hilfe der Unterarmmethode bestimmt. Diese Technik ist allgemein anerkannt und wird vielfach verwandt (6, 19, 45, 51). Voraussetzung dieses Modells ist, daß mit der retrograd sondierten tiefen Unterarmvene überwiegend der Stoffwechsel der Muskulatur und nicht, oder wenn, nur in geringem Umfang, der des Fettgewebes erfaßt wird. Dies konnte bereits in früheren Untersuchungen gezeigt werden (71): Ausgehend davon, daß der Triglyceridmetabolismus des Fettgewebes, im Gegensatz zu dem der Muskulatur, extrem hormonsensibel reguliert ist (27), wurde intraarteriell Metaproterenol oder Insulin in einer Konzentration angeboten, die im Fettgewebe massive Lipolyse bzw. ein sofortiges Sistieren der Lipolyse bewirken würde. Im tiefvenösen Blut fand sich jedoch keinerlei Hinweis auf eine Beeinflussung der Lipolyse. Damit ist bewiesen, daß eine unter den angegebenen Kautelen sondierte tiefe Unterarmvene Fettgewebe, wenn überhaupt, nur in quantitativ nicht bedeutendem Umfang drainiert(72).

Bei der hier vorliegenden Studie gestaltete sich die technisch korrekte Durchführung der Methode mit Sondierung der tiefen Unterarmvene und Palpation der Katheterspitze in der Tiefe besonders einfach und sicher, da das untersuchte Kollektiv ausschließlich aus jungen, schlanken Probanden bestand. Zusätzlich wurde die richtige Lage des Katheters bei jedem der Probanden vor Versuchsbeginn über die Bestimmung der arterio-tiefvenösen  $O_2$  Differenz gesichert. Da diese immer größer als 6 Vol. % war, kann mit großer Sicherheit davon ausgegangen werden, daß mit der sondierten Vene überwiegend Muskulatur erfaßt wurde (53).

Die in der Basalperiode gemessenen arteriellen Konzentrationen und muskulären Utilisations- bzw. Produktionsraten von Glycerin, Acetoacetat,  $\beta$ -Hydroxybutyrat und der freien Fettsäuren wie auch die basale Unterarmdurchblutung sind vergleichbar mit Befunden, die an stoffwechselgesunden, jungen Probanden nach einem Übernachtsfasten erhoben wurden (21, 37, 47, 60, 70, 71, 73, 76).

Die systemisch-arteriellen Konzentrationen der Ketonkörper wie der freien Fettsäuren nahmen während der Basalperiode und auch über die Zeit der Infusion von  $\beta$ -Hydroxybutyrat geringfügig, aber signifikant und kontinuierlich zu. Die anfänglich noch abfallende arterielle Glycerinkonzentration, wohl ein Zeichen für den vor Versuchsbeginn aufgetretenen Streß, der zu einer Aktivierung der Fettgewebslipolyse führte und nun im folgenden langsam abklang, stieg nach kurzer Verzögerung ebenfalls an. Diese Konzentrationszunahme von Ketonkörpern, Glycerin und freien Fettsäuren wurde nicht durch die intraarterielle Infusion von  $\beta$ -Hydroxybutyrat hervorgerufen, sie ist vielmehr typisch für die zunehmende Nüchternperiode (71) und konnte auch während eines Kontrollversuches beobachtet werden, bei dem nach 15-stündigem Fasten über 1,5 Stunden statt  $\beta$ -Hydroxybutyrat physiologische Kochsalzlösung infundiert wurde (71). Ursache dieses Konzentrationsanstieges ist der nach 15-stündiger Nahrungskarenz allmählich einsetzende Hungerstoffwechsel, bei dem mit zunehmender Katabolie der Energiebedarf des Organismus vermehrt über den Abbau peripherer Triglyceriddepots gedeckt wird. Die Folge davon ist die beobachtete leichte Konzentrationszunahme von freien Fettsäuren, Ketonkörpern und Glycerin. Das zugeführte Heparin war hierbei wohl kaum von Bedeutung, da die Gesamtmenge so gering blieb, daß ein systemischer Einfluß auf die Lipoproteinlipase unwahrscheinlich ist (5).

Nicht ohne weiteres erklärbar ist die signifikante Steigerung der Unterarmdurchblutung nach Infusionsbeginn. Eine pH-Verschiebung, die diesen Anstieg erklären könnte, lag nicht vor. Ein durch die intraarterielle Infusion bedingter Volumeneffekt kommt als Auslöser der Durchblutungssteigerung ebenfalls nicht in Frage, da in der Basalperiode, bei gleicher Infusionsmenge, keine Durchblutungssteigerung beobachtet wurde. Als Ursache ist somit nur eine direkte, lokal durchblutungssteigernde Wirkung von  $\beta$ -Hydroxybutyrat zu diskutieren. Völlig unklar ist dabei, wie und auf welcher Ebene  $\beta$ -Hydroxybutyrat eine solche Perfusionssteigerung bewirken könnte. Es gibt zwar eine Studie, bei der nach drei Wochen Fasten bei hohen Spiegeln von Ketonkörpern eine Zunahme des Unterarmblutflusses festgestellt werden konnte; ob dies aber zur Erklärung der von uns beobachteten Durchblutungszunahme herangezogen werden kann, ist fraglich, da die Ketonspiegel, die hierbei erreicht wurden, mehr als zehnmal so hoch waren wie die in unserem Versuch (45).

Die durch die intraarterielle Infusion erreichte tatsächliche Eingangskonzentration von  $\beta$ -Hydroxybutyrat konnte nicht direkt bestimmt werden, weil im vorliegenden Versuchsansatz eine distal gelegene, zweite arterielle Punktion nicht möglich ist. Zum einen wird nämlich die Punktion der zu diesem Zweck in Frage kommenden Arteria radialis an der Handgelenkinnenseite subjektiv als sehr unangenehm empfunden und ist somit freiwilligen Probanden kaum zuzumuten, zum anderen stellen schmerzhaft Manipulationen in der Nähe des untersuchten Muskels einen Störfaktor dar, dessen Auswirkungen auf den Stoffwechsel nicht zu kalkulieren sind. (71)

Da die Extraktion von  $\beta$ -Hydroxybutyrat aber bis zu einem Serumspiegel von  $200 \mu\text{mol}/100 \text{ ml}$  linear zum arteriellen Angebot verläuft (47), kann man die arteriellen Eingangskonzentrationen aus den tiefvenösen Werten abschätzen. Die prozentuale Extraktion von  $\beta$ -Hydroxybutyrat lag wäh-

rend der Basalperiode bei ca. 25 %. Legt man diese Ausschöpfung, die den in der Literatur angegebenen Werten entspricht (12, 15, 19, 46, 55, 70) zugrunde, errechnet sich anhand der tiefvenösen Konzentration eine arterielle Eingangskonzentration von  $\beta$ -Hydroxybutyrat von ca.  $40 \mu\text{mol}/100 \text{ ml}$ . Durch die Infusion wurde also die Ausgangskonzentration in etwa sechsfach und kam damit auf einen Wert, der auf physiologische Weise erst nach 20 - 25-stündigem Fasten erreicht wird (45, 70).

Man kann davon ausgehen, daß dieses akut erhöhte Angebot von  $\beta$ -Hydroxybutyrat durch den Muskel auch verwertet wird. Andernfalls wäre nämlich wegen des zwischen  $\beta$ -Hydroxybutyrat und Acetoacetat bestehenden Redoxgleichgewichts ebenfalls ein deutlicher Rückgang der muskulären Utilisation von Acetoacetat zu erwarten. Es kam jedoch, obwohl die prozentuale Extraktion von Acetoacetat abnahm und die arteriovenöse Differenz sich verkleinerte, durch die gleichzeitig zunehmende Durchblutung des Vorderarmes zu keinen Veränderungen der Utilisationsraten von Acetoacetat durch den Muskel.

Um die Wirkung dieses akut erhöhten Angebots von  $\beta$ -Hydroxybutyrat auf die intramuskuläre Triglyceridlipolyse beurteilen zu können, kann man nicht allein auf die muskuläre Utilisations- bzw. Produktionsraten der freien Fettsäuren zurückgreifen, da der Muskel parallel zur Freisetzung freier Fettsäuren aus der intramuskulären Lipolyse diese immer auch aus dem arteriellen Angebot aufnimmt und verwertet. Gute semiquantitative Parameter der intramuskulären Lipolyse sind jedoch die Utilisations- bzw. Produktionsraten von Glycerin (18, 30, 56).

Stöchiometrische Rückschlüsse auf die Lipolyse sind dabei aus folgenden Gründen nicht möglich: Einmal wird ein Teil der Triglyceride nur zu Di- oder Monoglyceriden abgebaut, zum anderen kann der Muskel im geringen Umfang Glycerin

verwerten und, da der Skelettmuskel über Spuren von Glycerokinase verfügt, auch reverestern (18).

Als quantitativer Parameter können die ermittelten arterio-venösen Glycerindifferenzen mit den daraus errechneten Utilisations- und Produktionsraten auch deshalb nicht herangezogen werden, weil durch die sondierte tiefe Vene, selbst bei optimaler Plazierung des Katheters, unvermeidlich stets geringe Spuren von Fettgewebe miterfaßt werden.

Im vorliegenden Versuch veränderten sich nun unter der intra-arteriellen Infusion von  $\beta$ -Hydroxybutyrat diese beiden Parameter in eindeutiger Weise. Der zu beobachtende Umschlag der basalen muskulären Produktion von freien Fettsäuren und Glycerin in eine im Mittel leichte Utilisation ist ein sicheres Zeichen für eine Hemmung der intramuskulären Triglyceridlipolyse durch das akut erhöhte Angebot von  $\beta$ -Hydroxybutyrat.

Dieser Befund ist als ein weiterer Hinweis darauf zu sehen, daß der Auf- und Abbau der muskulären Triglyceride vorrangig über Substrate und nicht über Hormone reguliert wird. Tierexperimentelle Untersuchungen wie auch in vivo Untersuchungen beim Menschen weisen schon seit längerem darauf hin, daß dem Substratangebot bei der Regulation des muskulären Triglyceridmetabolismus eine besondere Bedeutung zukommt. So kann bei Ratten, die eine hohe Konzentration freier Fettsäuren im Serum aufweisen, verursacht z.B. durch längeren Nahrungsentzug oder Alloxan-Diabetes, eine deutlich erhöhte Konzentration myocardialer Triglyceride festgestellt werden (11).

Andere Untersuchungen, die an isoliert perfundierten Rattenherzen durchgeführt wurden, ergaben, daß durch ein erhöhtes Angebot von freien Fettsäuren (Palmitat 0,7 mM) die myocardiale Lipolyse unterbunden wird (10).

Am selben Versuchsmodell konnte gezeigt werden, daß Steigerung der intramuskulären Lipolyse durch Adrenalin nur möglich ist, solange das Perfusionsmedium keine freien Fettsäuren enthält. Auch läßt sich eine durch Adrenalin induzierte Lipolyse durch die Zugabe von Palmitat (0,6 mM) wieder vollständig unterdrücken (9).

Ketonkörper beeinflussen die Lipolyse ebenfalls. An isoliert perfundierten Rattenherzen ist eine durch 0,5 mM Isoproterenol ausgelöste Lipolyse durch  $\beta$ -Hydroxybutyrat (15 mM) oder Acetoacetat (3 mM) zu inhibieren (25). Dies sind Konzentrationen, die im Alloxan-Diabetes erreicht werden können (35, 46). Diese Befunde stehen auch im Einklang mit Beobachtungen anderer Untersucher, die feststellten, daß bei diabetischen Ratten eine erhöhte Konzentration myocardialer Triglyceride nur gefunden werden kann, wenn gleichzeitig eine Ketose vorliegt. Kommt es bei ansonsten gleicher Ausgangslage nicht zu einem Anstieg der Ketonkörper, sind auch die myocardialen Triglyceride nicht erhöht (40).

Beim Menschen ist aus *in vivo* Untersuchungen bekannt, daß beim Stoffwechselgesunden selbst hochphysiologische Dosen von Katecholaminen oder von Insulin die muskuläre Triglyceridlipolyse nicht beeinflussen können. Auch bei Diabetikern im akuten Insulinmangel ist die Lipolyse im Muskel nicht stimuliert. Erst wenn zusätzlich Katecholamine gegeben werden, kommt es zur Stimulation der intramuskulären Lipolyse (72). Dies ist ein deutlicher Hinweis darauf, daß Hormone an der Regulation der intramuskulären Lipolyse im physiologischen Bereich wohl nicht entscheidend beteiligt sind.

Für eine Substratregulation sprechen dagegen Befunde, die mit Hilfe von Muskelbiopsien bei jugendlichen Diabetikern erhoben werden konnten (66). Es zeigt sich dabei eine eng

positive Korrelation zwischen dem Triglyceridgehalt der Muskulatur und der Höhe des Blutzuckerspiegels bzw. der Serumtriglyceridkonzentration.

Einen direkten Nachweis für die Beeinflußbarkeit des muskulären Fettstoffwechsels durch Substrate erbrachte ein in vivo Versuch, bei dem die intramuskuläre Lipolyse durch ein erhöhtes arterielles Angebot von Glucose oder Fructose gehemmt werden konnte (72).

Die zitierten Untersuchungen weisen wie die hier vorliegenden Ergebnisse darauf hin, daß bei der Regulation des Triglyceridmetabolismus im ruhenden menschlichen Skelettmuskel dem Substratangebot ein besonderer Stellenwert zukommt. Unklar bleibt dabei, auf welcher molekularbiologischen Ebene die Hemmung der Lipolyse durch Substrate stattfindet; dies läßt sich aus diesem Versuchsansatz heraus nicht beurteilen.

Aus physiologischer Sicht ist eine Regulation des Metabolismus der muskulären Triglyceriddepots durch Substrate von besonderer Bedeutung, weil dadurch die Triglyceridvorräte der Muskulatur, die im wesentlichen den Energiebedarf des Muskels bei Arbeit decken sollen, anders reguliert werden können als die Triglyceridvorräte des Fettgewebes, die der systemischen Energiedeckung dienen (31). Dies ist sinnvoll, da die Muskulatur primär ein Energieverbraucher, das Fettgewebe dagegen vor allem ein Energiespeicher ist.

Teleologisch gesehen ist diese Art der Regulation besonders im Hungerstoffwechsel wichtig. Bei längerer Nahrungskarenz kommt es zu einem Überwiegen der katabolen Hormone. Die Folge ist, daß die Triglyceride des Fettgewebes abgebaut werden und dem Körper in der Form von freien Fettsäuren und Ketonen die benötigte Energie liefern. Würde die Triglyceridlipolyse in der Muskulatur ähnlich auf die

katabolen Signale ansprechen wie im Fettgewebe, wären, die im Vergleich zum Fettgewebe nur sehr kleinen Triglyceridvorräte der Muskulatur schon nach kurzer Fastendauer erschöpft. Die Substratregulation ermöglicht es nun, daß im Fasten durch die ansteigende Konzentration der Ketonkörper die Lipolyse in der Muskulatur trotz kataboler Stoffwechsellage nicht stimuliert wird und damit dem Muskel diese Energiereserve für den Moment der Arbeitsleistung erhalten bleibt.

V.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Triglyceridmetabolismus der Muskulatur wird nach den bisher vorliegenden Daten nicht in dem bestimmenden Maß über Hormone reguliert wie der des Fettgewebes. Die Regulation der Lipolyse im Muskel ist zwar bei weitem noch nicht so ausführlich erforscht wie im Fettgewebe, es zeichnet sich aber ab, daß in der Muskulatur, im Gegensatz zum Fettgewebe, dem Substratangebot entscheidende Bedeutung zukommt.

So konnte kürzlich nachgewiesen werden, daß Glucose und Fructose den muskulären Triglyceridmetabolismus spezifisch beeinflussen. Es lag somit nahe, auch die Wirkung anderer Substrate in diesem Zusammenhang zu überprüfen. Da Ketonkörper in Stoffwechselsituationen wie im prolongierten Fasten von besonderer Bedeutung für den Organismus sind, sollte in der vorliegenden Studie überprüft werden, ob sie ebenfalls einen regulativen Einfluß auf den muskulären Fettstoffwechsel besitzen.

Hierzu wurde mit Hilfe der Unterarmtechnik an stoffwechselgesunden Probanden ( $n = 6$ ) der Einfluß einer 60-minütigen intraarteriellen Infusion von  $\beta$ -Hydroxybutyrat ( $60 \mu\text{mol/min.}$ ) auf den Muskelstoffwechsel untersucht. Dabei wurden im 10-minütigen Abstand während einer halbstündigen Basalperiode und der sich anschließenden ein-stündigen Infusionsperiode arterielle und tiefvenöse Blutproben entnommen, und jeweils anschließend die Durchblutung des Unterarms mit Hilfe der Venenverschlußplethysmographie gemessen.

In den abgenommenen Blutproben wurden die Konzentrationen von  $\beta$ -Hydroxybutyrat, Acetoacetat, Glycerin und der freien Fettsäuren bestimmt. Aus diesen Werten wurden die arterio-venösen Differenzen, die prozentuale Extraktion (wenn sinnvoll) sowie die muskulären Utilisations- bzw. Produktionsraten der einzelnen Substrate errechnet.

Nach Beginn der intraarteriellen Infusion von  $\beta$ -Hydroxybutyrat war ein geringer Anstieg der Unterarmdurchblutung zu beobachten. Da in der Basalperiode wie in der Infusionsperiode intraarteriell das gleiche Volumen infundiert wurde und sich auch der pH-Wert in der tiefen Vene während des gesamten Versuchsverlaufes nicht änderte, ist die Zunahme der Unterarmdurchblutung letztlich wohl auf einen direkten Effekt des Substrates zurückzuführen.

Die tiefvenöse Konzentration von  $\beta$ -Hydroxybutyrat stieg während der intraarteriellen Infusion kontinuierlich an. Die durch diese Infusion erzeugte arterielle Eingangskonzentration von  $\beta$ -Hydroxybutyrat konnte mit dem vorliegenden Versuchsansatz nicht bestimmt werden. Da jedoch die prozentuale Extraktion von  $\beta$ -Hydroxybutyrat in dem in Frage kommenden Bereich - nach übereinstimmenden Angaben in der Literatur - bei ca. 25 % liegt, kann man aus den tiefvenösen Werten die arteriellen Konzentrationen abschätzen. Durch die intraarterielle Infusion von  $\beta$ -Hydroxybutyrat wurde demnach eine arterielle Eingangskonzentration von ca.  $40 \mu\text{mol}/100 \text{ ml}$  erzeugt, ein Wert, der nach einer etwa 20 - 25-stündigen Fastenzeit erreicht wird.

Die nach dem Übernachtsfasten vorliegende basale Abgabe von Glycerin und freien Fettsäuren aus der Muskulatur sistierte unter dem Einfluß des Ketonkörpers sofort. Zwar kann die muskuläre Bilanz der freien Fettsäuren nur mit Einschränkungen zur Beurteilung des intramuskulären Triglyceridmetabolismus herangezogen werden, Glycerin aber gilt als zuverlässiger semiquantitativer Parameter des muskulären Fettstoffwechsels.

Das Umschlagen der basalen muskulären Produktion von Glycerin und freien Fettsäuren in eine im Mittel leichte Utilisation zeigt eindeutig, daß die intramuskuläre Triglyceridlipolyse durch das akut erhöhte Angebot von  $\beta$ -Hydroxybutyrat gehemmt wurde.

Die hier vorgelegten Befunde weisen erneut darauf hin, daß die Regulation des muskulären Triglyceridmetabolismus vorrangig nicht wie im Fettgewebe über Hormone, sondern vor allem über ein wechselndes Substratangebot erfolgt. Dies ist auch teleologisch gesehen sinnvoll, da der Organismus so die Möglichkeit hat, die intramuskulären Triglyceriddepots, die den Energiebedarf der Muskulatur bei Arbeit decken sollen, anders zu steuern als die des Fettgewebes, die zur systemischen Energiedeckung dienen. Besondere Bedeutung kommt diesem Mechanismus im prolongierten Fasten zu: Trotz allgemein kataboler hormoneller Signale können ansteigende Konzentrationen von Ketonkörpern den Abbau der muskulären Fettspeicher verhindern, womit diese dann auch noch nach längerer Nahrungskarenz bei erforderlicher Muskelarbeit als Energiesubstrat zur Verfügung stehen.



VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. BALASSE, E., OOMS, H. A.: Changes in the concentrations of glucose, free fatty acids, insulin and ketone bodies in the blood during sodium  $\beta$ -hydroxybutyrate infusions in man  
*Diabetologia* 4, 133, 1968
2. BALASSE, E. O., a. R. J. HAVEL: Turnover rate and oxidation of ketone bodies in normal and diabetic dogs  
*Diabetologia* 6, 36, 1970
3. BALASSE, E. O., NEEF, M. A.: Inhibitions of ketogenesis by ketone bodies in fasting humans  
*Metabolism* 24, 999, 1975
4. BINKIEWICZ, A., SADEGHI-NEJAD, A., HOCHMAN, H., LORIDAN, L., SENIOR, B.: An effect of ketones on the concentrations of glucose and of free fatty acids in man independent of the release of insulin  
*J. Pediatr.* 84, 226, 1974
5. BOBERG, J.: Heparin-released blood plasma lipoprotein lipase activity in patients with hyperlipoproteinemia  
*Acta med. scand.* 191, 97, 1972
6. BUTTERFIELD, W. J. H. and HOLLING, H. E.: Peripheral glucose metabolism in fasting control subjects and diabetic patients  
*Clin. Sci* 18, 147, 1959
7. CAHILL, G. F., HERRERA, M. G., MORGAN A. P. et al: Hormone-fuel interrelationship during fasting  
*J. Clin. Invest.* 45, 1751, 1966
8. CAHILL, G. F.: Starvation in man  
*N. England J. Med.* 282, 675, 1970
9. CRASS, M. F. III, SHIP, J. C. and PIEPER, G.M.: Effects of catecholamines on myocardial endogenous substrates and contractility  
*Am. J. Physiol.* 228, 618, 1975

10. CRASS, M. F. III: Regulation of triglyceride metabolism in the isotopically prelabelled perfused heart  
Feder. Proc. 36, 1995, 1977
11. DENTON, R. M., RANDLE, P. J.: Concentrations of glycerides and phospholipids in rat heart and gastrocnemius muscles  
Biochem. J. 104, 416, 1967
12. DIETZE, G., WICKLMAYR, M., MEHNERT, H.: On the key-role of ketogenesis for the regulation of glucose homeostasis during fasting: Intrahepatic control, ketone levels and peripheral pyruvate oxidation  
In: Biochemical and clinical aspects of ketone body metabolism  
Intern. Symp. Reinhausen, 213  
Edit. H. D. Soeling and C. D. Seufert,  
Stuttgart 1978
13. EGGSTEIN, M. und KUHLMANN, F.: Triglyceride und Glycerin (alkalische Verseifung)  
In: Bergmeyer H. U. (ed), Methoden der enzymatischen Analyse  
Weinheim, 1974
14. FLATT, J. P. and BALL, E.G.: Studies on the metabolism of adipose tissue XIX. An evaluation of the major pathway of glucose catabolism as influenced by acetate in the presence of insulin  
J. Biol. Chem. 241, 2862, 1966
15. GAMMELTOFT, A.: The significance of ketone bodies in fat metabolism I. Concentration of keton bodies in the arterial and venous blood in human subjects during starvation  
Acta physiol. Scand. 19, 270, 1950
16. GERHARDT, C.: über Diabetes mellitus und Aceton  
Wien, med. Presse 6, 672, 1865
17. GUTMANN, J., KACHEL, V., BRÜNDEL, G.: Vergleichende Messungen mit neuen rheographischen und plethysmographischen Durchblutungsmeßgeräten  
Elektromedizin 87, 1969 (Sonderausgabe)

18. HAGENFELDT, L. and WAHREN, J.: Human forearm muscle metabolism during exercise. Uptake, release and oxidation of individual free fatty acids and glycerol  
Scand J. Clin. Lab. Invest. 21, 263, 1968
19. HAGENFELDT, L. and WAHREN, J.: Human forearm muscle metabolism during exercise III. Uptake, release and oxidation of  $\beta$ -hydroxybutyrate and observation on the  $\beta$ -hydroxybutyrate aceto-acetate ratio  
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 21, 316, 1968
20. HAGENFELDT, L. and WAHREN, J.: Human forearm muscle metabolism during exercise. VI. Substrate utilization in prolonged fasting  
Scand. J. Clin. Lab. Invest., 27, 299, 1971
21. HAGENFELDT, L., WAHREN, J., PERNOW, B. and RÄF, L.: Uptake of individual free fatty acids by skeletal muscle and liver in man  
J. Clin. Invest., 51, 2324, 1972
22. HALLERVORDEN, E.: Über das Verhalten des Ammoniaks im Organismus und seine Beziehung zur Harnstoffbildung  
Arch. exp. Pathol. u. Pharmacol., 10, 125, 1879
23. HELLMANN, D. E., SENIOR, B. and GOODMAN, H. M.: Antilipolytic effects of  $\beta$ -hydroxybutyrate  
metabolism 18, 906, 1969
24. HOOVER, H.C., GRANT J. P., GORSCHBOTH, C. and KETCHAM, A. S.: Nitrogen sparing intravenous fluids in postoperative patients  
N. Engl. J. Med. 293, 172, 1975
25. HRON, W. T., MENAHAN, L. A. and LECH, J. J.: Inhibition of hormonal stimulation of lipolysis in perfused rat heart by ketone bodies  
J. Mol. Cell. Cardiol. 10, 161, 1978
26. JEANRENAUD, B.: Dynamic aspects of adipose tissue metabolism: a review  
Metabolism 10, 535, 1961

27. JEANRENAUD, B.: Adipose tissue dynamics and regulation revisited  
In: *Ergebnisse der Physiol., Biolog. Chemie und experiment. Pharmakologie* 60, 58, 1968
28. KREYSZIG, E.: *Statistische Methoden und ihre Anwendungen*  
Vandenhoeck und Rupprecht,  
Göttingen, 1967
29. LANDAAS, S.: Inhibition of branched-chain amino acid degradation by ketone bodies  
*Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 37, 411, 1977
30. LECH, J. J., JESMOK, G. J. and CALVERT, D. N.: Effects of drugs and hormones on lipolysis in heart  
*Feder. Proc.* 36, 2000, 1977
31. LECH, J. J.: Control of endogenous triglyceridmetabolism in adipose tissue and muscle  
*Feder. Proc.* 36, 1984, 1977
32. Mc GARRY, J. D. and FORSTER, D. W.: Regulation of ketogenesis and clinical aspects of the ketotic state  
*Metabolism* 21, 471, 1972
33. Mc GARRY, J. D.: Hormonal control of ketogenesis, biochemical considerations  
*Am. Intern. Med.* 137, 495, 1977
34. Mc GARRY, J. D.: New perspectives in the regulation of ketogenesis  
*Diabetes* 28, 516, 1979
35. MEIER, J. M., Mc GARRY, J. D., FALOONA, F. R., UNGER, R. H. and FORSTER, D. W.: Studies in the development of diabetic ketosis in the rat  
*J. Lipid Research*, 13, 228, 1972
36. MELLANBY, J. and WILLIAMSON, D. H.: Acetoacetat  
In: Bergmeyer, H. U. (ed), *Methoden der enzymatischen Analyse*  
Weinheim, 1970

37. MILES, J. M., HAYMOND, M. W. and GERICH, J. E.: Supression of glucose production and stimulation of insulin secretion by physiological concentrations of ketone bodies in man  
*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 52, 34, 1981
38. MILLER, H. I., ISSEKUTZ, B., PAUL, P. and RODAHL, K.: Effect of lactic acid on plasma free fatty acids in pancreatectomized dogs  
*Am. J. Physiol.* 207, 1226, 1964
39. MINKOWSKI, O.: Über das Vorkommen von Oxybuttersäure im Harn bei Diabetes mellitus  
*Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.* 18, 35, 1884
40. MURTHY, V. K., SHIPP, J. C.: Accumulation of myocardial triglycerides in ketotic diabetes. Evidence for increased biosynthesis  
*Diabetes* 26, 222, 1977
41. NAUJOKS, H.: Die Klinik der Schwangerschaftsanfangstoxikosen  
In: *Biologie und Pathologie des Weibes*,  
2. Aufl. Bd. VIII,  
Hrsg.: Seitz, L., Amreich, A. I., 755  
München 1951
42. NAUNYN, B.: Der Diabetes mellitus  
In: *Spezielle Pathologie und Therapie*,  
p. 1, Wien 1900 (ed. H. Nothnagel)
43. OWEN, O. E., MORGAN, A. P., KEMP, H.G., SULLIVAN, J. M.,  
HERRERA, M. G. and CAHILL, G. F.: Brain metabolism during fasting  
*J. Clin. Invest.* 46, 1589, 1967
44. OWEN, O. E., FELIG, P., MORGAN, A. P., WAHREN, J. and  
CAHILL, G. F. JR.: Liver and kidney metabolism during prolonged starvation  
*J. Clin. Invest.* 48, 574, 1969
45. OWEN, O. E., and REICHARD, G. A. jr.: Human forearm metabolism during progressive starvation  
*J. Clin. Invest.* 50, 1536, 1971

46. OWEN, O.E., MARKUS, H., SARSHIK, S., MOZZOLI, M.: Relationship between plasma and muscle concentrations of ketone bodies and free fatty acids in fed, starved and alloxan diabetic states  
*Biochem. J.* 134, 499, 1973
47. OWEN, O. E., REICHARD, G. A. jr., MARKUS, H., BODEN, G. and MAZZOLI, M. A.: Rapid intravenous sodium acetoacetate infusion in man. Metabolic and kinetic responses  
*J. Clin. Invest.* 52, 2606, 1973
48. PAUL, H. S. and ADIBI, S. A.: Leucine oxidation in diabetes and starvation: effect of ketone bodies and branched-chain amino acid oxidation in vitro  
*Metabolism* 27, 185, 1978
49. PALATOLOGOS, G. and FELIG, PH.: Effects of ketone bodies on amino acid metabolism in isolated rat diaphragm  
*Biochem. J.* 154, 709, 1976
50. PETTERS: Acetonurie  
Prager Vierteljahresschrift Band LV, 1857
51. POZEFSKI, T., TANCREDI, R. G., MOXLEY, R. T., DUPRE, J. and TORIN, J. D.: Metabolism of forearm tissue in man - studies with glucagon  
*Diabetes* 25, 128, 1976
52. PSCHYREMBEL, W.: Praktische Geburtshilfe  
11. Auflage,  
Berlin 1965
53. RABINOWITZ, D. and ZIERLER, K. L.: Forearm metabolism in obesity and its response to intraarterial insulin. Characterization of insulin resistance and evidence for adaptive hyperinsulinism  
*J. Clin. Invest.* 41, 2173, 1962
54. RANDLE, P. J., ENGLAND, P. J. and DENTON, R. M.: Control of the tricarboxylate cycle and its interactions with glycolysis during acetate utilization in rat heart  
*Biochem. J.* 117, 677, 1970

55. REICHARD, G.A., OWEN, D. E., HAFF, A. C., PANIL, P. and BORTZ, W. M.: Ketone body production and oxidation in fasting obese humans  
*J. Clin. Invest.* 53, 508, 1974
56. REIMER, F., LÖFFLER, G., GERBITZ, K. and WIELAND, O. H.: Zur Beeinflussung des muskulären Kohlehydratstoffwechsels durch Isoproterenol am Modell des hämoglobinfrei perfundierten Hinterbeins der Ratte  
*Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 354, 1232, 1973
57. ROBINSON, A. M. and WILLIAMSON, D. H.: Physiological roles of ketone bodies as substrates and signals in mammalian tissues  
*Physiological Reviews* 60, 143, 1980
58. RODBELL, M.: Modulation of lipolysis in adipose tissue by fatty acid concentration in fat cell  
*Ann. N. Y. Acad. Sci.* 131, 302, 1965
59. SENIOR, B. and LORIDAN, L.: Direct regulatory effect of ketones on lipolysis and on glucose concentrations in man  
*Nature London* 219, 83, 1968
60. SEUFERT, C. D., MEWES, W. and SOELING, H. D.: Effect of longterm starvation on acetate and ketone body metabolism in obese patients  
*Europ. J. Clin. Invest.* 14, 163, 1984
61. SHERWIN, R. S., HENDLER, R. G. and FELIG, P.: Effect of ketone infusions on amino acid and nitrogen metabolism in man  
*J. Clin. Invest.* 55, 1382, 1975
62. STADELMANN, E.: Über die Ursachen der pathologischen Ammoniakausscheidung beim Diabetes mellitus und des Coma diabeticum  
*Arch. exp. Pathol. u. Pharmacol.* 17, 419, 1883
63. STADELMANN, E.: Weitere Beiträge zur Behandlung des Diabetes mellitus und des Coma diabeticum  
*Deutsches Archiv für klinische Medizin* 37, 580, 1885

64. STADELMANN, E.: Über die Behandlung genuiner Formen von Diabetes mellitus mit Alkalien  
Deutsches Archiv für klin. Medizin 38, 303, 1886
65. STADELMANN, E.: Einfluß der Alkalien auf den menschlichen Stoffwechsel  
Stuttgart 1890
66. STANDL, E., LOTZ, N., DEXEL, TH., JANKA, H. U. and KOLB, H. J.: Muscle triglycerides in diabetic subjects  
Diabetologia 18, 463, 1980
67. STRUMIA M. M., SAMPLE, A. B. and HART E. D.: An improved microhaematocrit method  
Amer. J. Clin. Path. 24, 1016, 1984
68. WHITNEY, R. J.: Measurement of volume changes in human limbs  
J. Physiolog. 121, 1, 1953
69. WICKLMAYR, M., DIETZE, G., WITTERMANN, G. und MEHNERT, H.: Einschränkung der cerebralen Glucoseoxidation: Ein Überlebensmechanismus im Fasten  
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin 81, 1392, 1975
70. WICKLMAYR, M. AND DIETZE, G.: Effect of metaproterenol on ketone body metabolism of the forearm in healthy and diabetic subjects  
Horm. Metab. Res. 11, 1, 1979
71. WICKLMAYR, M.: Untersuchungen zur Regulation des Substratstoffwechsels der Muskulatur beim Menschen  
Habilitation München 1980
72. WICKLMAYR, M., DIETZE, G., RETT, K. and MEHNERT, H.: Evidence for a substrate regulation of triglyceride lipolysis in human skeletal muscle  
Horm. Metab. Res. 17, 471, 1985
73. WIELAND, O.: Ketogenesis and its regulation  
Adv. in Metab. Disorders Vol. 3, 1,  
New York 1968

74. WILLIAMSON, D. H. and MELLANBY J.: D-(-)-3 hydroxybutyrate  
In: Bergmeyer H. U. (ed) Methoden der enzymatischen Analyse  
Weinheim, 1974
75. WORLD MEDICAL ASSOCIATION: Declaration of Helsinki  
Br. Med. J. 2, 177, 1964
76. ZAMPA, G. A., ALTILIA, F., BRACCHETTI, D., GEMINIANI, G. D.,  
BORGATTI, E. and ODIFREDDI, M. T.: Studies on peripheral  
glucose metabolism  
using the experimental human forearm  
preparation  
Diabetologia 3, 35, 1967
77. ZIJLSTRA, W. C.: In: Oximetrie (Kramer, K. ed.)  
Thieme, Stuttgart, 98, 1960



VII. Anhang

Anhang 1 - 7 - folgende Seiten

Tabellen IV - X

**Tabelle IV:** Arterielle (A) und tiefvenöse (N) Konzentrationen, arterio-venöse Differenzen (AVD) und Utilisations- bzw. Produktionsraten (Ut/Pr) von Glycerin, freien Fettsäuren,  $\beta$ -Hydroxybuty- und Acetoacetat sowie die Unterarmdurchblutung (DB) und die prozentuale Extraktion von Acetoacetat ( % E ) während der Basalperiode

|                              |       | - 30                  | - 20                  | - 10                  | 0                     | Minuten |
|------------------------------|-------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------|
| Glycerin                     | A     | 4,0 $\pm$ 0,7         | 4,0 $\pm$ 0,6         | 3,8 $\pm$ 0,8         | 3,8 $\pm$ 0,9         |         |
|                              | V     | 6,0 $\pm$ 0,9         | 6,2 $\pm$ 0,9         | 6,0 $\pm$ 1,0         | 6,3 $\pm$ 1,0         |         |
|                              | AVD   | -2,0 $\pm$ 0,8        | -2,2 $\pm$ 0,8        | -2,1 $\pm$ 0,5        | -2,5 $\pm$ 0,7        |         |
|                              | Ut/Pr | -0,057<br>$\pm$ 0,028 | -0,066<br>$\pm$ 0,028 | -0,064<br>$\pm$ 0,020 | -0,074<br>$\pm$ 0,026 |         |
| freie<br>Fettsäuren          | A     | 27,5 $\pm$ 3,7        | 27,2 $\pm$ 3,9        | 26,4 $\pm$ 3,7        | 26,1 $\pm$ 3,9        |         |
|                              | V     | 35,2 $\pm$ 6,1        | 32,1 $\pm$ 5,5        | 32,2 $\pm$ 5,6        | 34,8 $\pm$ 6,3        |         |
|                              | AVD   | -7,8 $\pm$ 2,9        | -4,9 $\pm$ 1,9        | -5,8 $\pm$ 2,4        | -8,7 $\pm$ 2,8        |         |
|                              | Ut/Pr | -0,246<br>$\pm$ 0,099 | -0,144<br>$\pm$ 0,049 | -0,154<br>$\pm$ 0,045 | -0,251<br>$\pm$ 0,063 |         |
| $\beta$ -Hydroxy-<br>butyrat | A     | 7,56 $\pm$ 1,47       | 7,41 $\pm$ 1,36       | 7,43 $\pm$ 1,51       | 7,70 $\pm$ 1,68       |         |
|                              | V     | 5,66 $\pm$ 1,10       | 5,66 $\pm$ 1,20       | 5,36 $\pm$ 1,08       | 5,70 $\pm$ 1,10       |         |
|                              | AVD   | 1,90 $\pm$ 1,02       | 1,75 $\pm$ 0,68       | 2,06 $\pm$ 0,77       | 2,00 $\pm$ 0,40       |         |
|                              | Ut/Pr | 0,056<br>$\pm$ 0,031  | 0,051<br>$\pm$ 0,015  | 0,066<br>$\pm$ 0,026  | 0,069<br>$\pm$ 0,034  |         |
| Aceto-<br>acetat             | A     | 3,63 $\pm$ 0,50       | 3,68 $\pm$ 0,61       | 3,80 $\pm$ 0,52       | 3,75 $\pm$ 0,52       |         |
|                              | V     | 2,53 $\pm$ 0,36       | 2,83 $\pm$ 0,41       | 2,86 $\pm$ 0,43       | 2,73 $\pm$ 0,45       |         |
|                              | AVD   | 1,1 $\pm$ 0,22        | 0,85 $\pm$ 0,27       | 0,93 $\pm$ 0,16       | 1,01 $\pm$ 0,24       |         |
|                              |       | 0,033<br>$\pm$ 0,006  | 0,027<br>$\pm$ 0,009  | 0,031<br>$\pm$ 0,007  | 0,033<br>$\pm$ 0,009  |         |
|                              | % E   | 30,3<br>$\pm$ 4,6     | 21,5<br>$\pm$ 4,5     | 25,0<br>$\pm$ 3,6     | 25,5<br>$\pm$ 5,8     |         |
| DB                           |       |                       |                       |                       |                       |         |
|                              |       | 3,6<br>$\pm$ 0,7      | 4,1<br>$\pm$ 0,7      | 3,2<br>$\pm$ 0,8      | 3,8<br>$\pm$ 0,9      |         |

Die Daten sind angegeben als Mittelwerte  $\pm$  SEM in  $\mu$ mol/100 ml (A, V, A  $\mu$ mol/100 g  $\times$  min. (Ut/Pr), ml/100 g  $\times$  min. (DB) und in Prozent ( % E )

**Tabelle V:** Arterielle (A) und tiefvenöse (V) Glycerinkonzentrationen der einzelnen Probanden während der Basalperiode und während der intraarteriellen Infusion von  $\beta$ -Hydroxybutyrat

| Nr. | Name | -30   | -20 | -10 | 0   | 10  | 20  | 30  | 40  | 50  | 60  | Min. |
|-----|------|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| 1.  | S.F. | A 4,5 | 4,6 | 4,6 | 4,4 | 4,6 | 4,3 | 4,0 | 5,3 | 6,2 | 6,3 |      |
|     | V    | 6,9   | 6,2 | 6,1 | 6,8 | 5,1 | 3,9 | 4,6 | 5,1 | 4,6 | 5,1 |      |
| 2.  | N.K. | A 3,3 | 2,9 | 2,0 | 1,7 | 1,8 | 1,5 | 1,6 | 1,6 | 2,1 | 2,0 |      |
|     | V    | 3,8   | 3,7 | 3,5 | 3,8 | 2,1 | 1,7 | 1,6 | 1,6 | 1,8 | 1,8 |      |
| 3.  | K.W. | A -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   |      |
|     | V    | -     | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   |      |
| 4.  | D.S. | A 2,7 | 3,2 | 3,1 | 3,0 | 3,5 | 4,0 | 4,2 | 4,8 | 5,0 | 5,6 |      |
|     | V    | 4,2   | 4,6 | 4,2 | 3,9 | 3,8 | 3,7 | 4,2 | 5,0 | 5,3 | 5,7 |      |
| 5.  | I.M. | A 3,2 | 3,0 | 3,0 | 3,1 | 2,8 | 2,5 | 2,2 | 2,5 | 2,0 | 3,2 |      |
|     | V    | 8,1   | 8,4 | 7,1 | 8,1 | 3,9 | 2,3 | 2,2 | 2,5 | 2,0 | 3,1 |      |
| 6.  | H.F. | A 6,4 | 6,1 | 6,5 | 6,9 | 6,6 | 5,0 | 4,8 | 3,2 | 3,8 | 4,1 |      |
|     | V    | 7,1   | 7,9 | 8,9 | 8,7 | 6,2 | 3,2 | 4,4 | 2,5 | 3,2 | 3,2 |      |

Die Daten sind angegeben in  $\mu\text{mol}/100 \text{ ml}$

Tabelle VI: Arterielle (A) und tiefvenöse (V) Konzentrationen freier Fettsäuren der einzelnen Probanden während der Basalperiode und während der intraarteriellen Infusion von  $\beta$ -Hydroxybutyrat

| Nr. | Name | -30    | -20  | -10  | 0    | 10   | 20   | 30   | 40   | 50   | 60   | Min. |
|-----|------|--------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 1.  | S.F. | A 38,8 | 39,7 | 36,6 | 37,6 | 38,8 | 38,7 | 34,8 | 33,7 | 34,1 | 33,8 |      |
|     | V    | 53,8   | 51,4 | 52,6 | 57,6 | 37,6 | 32,1 | 34,4 | 33,8 | 34,4 | 33,8 |      |
| 2.  | N.K. | A 28,9 | 26,0 | 24,8 | 24,8 | 25,2 | 22,3 | 20,0 | 18,6 | 18,2 | 17,6 |      |
|     | V    | 31,8   | 28,0 | 29,1 | 29,6 | 29,5 | 24,2 | 14,1 | 17,4 | 14,1 | 15,9 |      |
| 3.  | K.W. | A 27,0 | 28,2 | 28,9 | 29,3 | 38,6 | 39,3 | 37,0 | 38,3 | 51,8 | 53,2 |      |
|     | V    | 38,3   | 33,6 | 30,9 | 37,0 | 36,3 | 40,4 | 39,9 | 41,7 | 43,1 | 50,1 |      |
| 4.  | D.S. | A 26,2 | 27,6 | 27,6 | 26,0 | 32,2 | 35,3 | 39,9 | 40,2 | 40,7 | 41,7 |      |
|     | V    | 27,6   | 28,2 | 29,9 | 28,6 | 29,5 | 30,2 | 30,8 | 34,4 | 37,4 | 41,3 |      |
| 5.  | I.M. | A 32,5 | 31,3 | 30,5 | 30,0 | 30,6 | 31,0 | 32,6 | 39,6 | 40,7 | 38,5 |      |
|     | V    | 47,9   | 40,0 | 40,0 | 43,6 | 33,9 | 32,7 | 33,0 | 39,9 | 41,6 | 39,6 |      |
| 6.  | H.F. | A 11,6 | 10,3 | 10,0 | 9,0  | 8,0  | 6,0  | 5,1  | 5,1  | 5,3  | 5,8  |      |
|     | V    | 11,8   | 11,3 | 10,8 | 12,2 | 6,4  | 5,6  | 5,1  | 3,9  | 1,9  | 1,5  |      |

Die Daten sind angegeben in  $\mu\text{mol}/100 \text{ ml}$

**Tabelle VII:** Systemisch (I) arterielle (A) und tiefvenöse (V) Konzentrationen von  $\beta$ -Hydroxybutyrat der einzelnen Probanden während der Basalperiode und während der intraarteriellen Infusion von  $\beta$ -Hydroxybutyrat

| Nr. | Name | -30    | -20  | -10  | 0    | 10   | 20   | 30   | 40   | 50   | 60   | Min. |
|-----|------|--------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 1.  | S.F. | A 8,9  | 8,2  | 8,0  | 7,8  | 8,0  | 7,5  | 7,0  | 7,6  | 8,6  | 9,7  |      |
|     | V    | 3,8    | 3,3  | 3,1  | 3,8  | 11,6 | 13,5 | 23,6 | 27,8 | 28,3 | 27,2 |      |
| 2.  | N.K. | A 7,7  | 7,8  | 7,9  | 6,8  | 6,0  | 6,5  | 7,7  | 7,2  | 7,1  | 7,4  |      |
|     | V    | 6,1    | 6,1  | 5,9  | 5,4  | 12,8 | 19,5 | 23,9 | 23,3 | 23,3 | 27,4 |      |
| 3.  | K.W. | A 13,4 | 13,0 | 13,5 | 14,6 | 13,3 | 13,5 | 12,7 | 14,1 | 15,9 | 16,6 |      |
|     | V    | 10,5   | 11,0 | 10,0 | 10,1 | 15,2 | 20,5 | 22,2 | 26,7 | 28,3 | 31,0 |      |
| 4.  | D.S. | A 7,9  | 7,5  | 8,0  | 9,5  | 9,7  | 10,0 | 12,1 | 13,1 | 18,4 | 19,0 |      |
|     | V    | 4,8    | 6,4  | 6,3  | 7,7  | 11,7 | 21,4 | 21,6 | 22,5 | 25,3 | 28,3 |      |
| 5.  | I.M. | A 3,8  | 4,5  | 4,5  | 4,8  | 7,7  | 8,2  | 9,8  | 9,6  | 13,9 | 12,2 |      |
|     | V    | 6,1    | 4,1  | 3,9  | 4,1  | 11,6 | 31,2 | 36,2 | 41,6 | 46,0 | 55,5 |      |
| 6.  | H.F. | A 3,7  | 3,5  | 2,7  | 2,7  | 2,0  | 2,7  | 2,0  | 2,0  | 2,7  | 3,0  |      |
|     | V    | 2,7    | 3,1  | 3,0  | 3,1  | 11,0 | 14,7 | 12,6 | 13,9 | 13,7 | 15,1 |      |

Die Daten sind angegeben in  $\mu\text{mol}/100 \text{ ml}$

Tabelle VIII: Arterielle (A) und tiefendse (V) Konzentrationen von Acetoacetat der einzelnen Probanden während der Basalperiode und während der intraarteriellen Infusion von  $\beta$ -Hydroxybutyrat

| Nr. | Name | -30   | -20 | -10 | 0   | 10  | 20  | 30  | 40  | 50   | 60   | Min. |
|-----|------|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|
| 1.  | S.F. | A 3,7 | 2,9 | 3,0 | 3,4 | 3,7 | 3,7 | 3,7 | 3,6 | 3,7  | 3,5  |      |
|     | V    | 1,9   | 1,9 | 2,0 | 1,6 | 1,3 | 1,4 | 2,2 | 3,2 | 3,5  | 3,8  |      |
| 2.  | N.K. | A 3,4 | 3,9 | 4,0 | 3,8 | 3,2 | 2,8 | 3,5 | 2,8 | 2,6  | 2,6  |      |
|     | V    | 2,4   | 2,8 | 2,8 | 2,7 | 3,4 | 3,6 | 3,7 | 3,1 | 3,1  | 2,9  |      |
| 3.  | K.W. | A 3,2 | 3,0 | 3,4 | 3,8 | 3,0 | 3,5 | 3,8 | 3,5 | 4,9  | 4,6  |      |
|     | V    | 2,5   | 2,7 | 2,5 | 2,5 | 3,0 | 2,9 | 4,8 | 5,3 | 6,1  | 6,4  |      |
| 4.  | D.S. | A 5,8 | 6,4 | 6,2 | 6,0 | 6,7 | 8,0 | 9,5 | 9,2 | 10,1 | 10,4 |      |
|     | V    | 4,0   | 4,4 | 4,7 | 4,7 | 6,1 | 6,9 | 6,3 | 6,5 | 6,3  | 6,4  |      |
| 5.  | I.M. | A 3,7 | 3,9 | 3,7 | 3,5 | 3,1 | 4,0 | 5,2 | 5,7 | 6,9  | 7,2  |      |
|     | V    | 3,1   | 3,5 | 3,4 | 3,1 | 3,4 | 3,5 | 3,9 | 3,8 | 5,2  | 6,0  |      |
| 6.  | H.F. | A 2,0 | 2,0 | 2,5 | 2,0 | 1,5 | 2,0 | 2,7 | 2,8 | 2,8  | 2,8  |      |
|     | V    | 1,3   | 1,7 | 1,8 | 1,8 | 1,1 | 1,7 | 2,0 | 2,0 | 1,8  | 2,3  |      |

Tabelle IX: Durchblutung des Vorderarmes der einzelnen Probanden vor und während der intraarteriellen Infusion von  $\beta$ -Hydroxybutyrat

| Nr. | Name | Basal | 10  | 20  | 30  | 40  | 50  | 60  | Min. |
|-----|------|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| 1.  | S.F. | 1,5   | 1,7 | 2,0 | 2,2 | 2,8 | 2,8 | 3,0 |      |
| 2.  | N.K. | 4,1   | 5,8 | 6,8 | 7,5 | 7,5 | 6,8 | 7,1 |      |
| 3.  | K.W. | 5,1   | 6,0 | 6,2 | 6,8 | 7,0 | 8,0 | 6,8 |      |
| 4.  | D.S. | 3,1   | 3,8 | 4,0 | 3,9 | 3,7 | 4,0 | 4,0 |      |
| 5.  | I.M. | 3,3   | 3,5 | 3,6 | 3,8 | 3,5 | 3,3 | 3,8 |      |
| 6.  | H.F. | 2,8   | 5,1 | 5,0 | 4,6 | 4,4 | 4,7 | 4,7 |      |

Die Daten sind angegeben in ml/100 g x min.

Tabelle X: Tiefvenöse pH-Werte der einzelnen Probanden vor und während der intraarteriellen Infusion von D-Hydroxybutyrat

| Nr. | Name      | Basal       | 10          | 20          | 30          | 40          | 50          | 60          | Min. |
|-----|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------|
| 1.  | S.F.      | 7,403       | 7,392       | 7,390       | 7,394       | 7,401       | 7,403       | 7,412       |      |
| 2.  | N.K.      | 7,398       | 7,400       | 7,394       | 7,400       | 7,396       | 7,400       | 7,401       |      |
| 3.  | K.W.      | 7,372       | 7,362       | 7,361       | 7,369       | 7,371       | 7,364       | 7,359       |      |
| 4.  | D.S.      | 7,343       | 7,343       | 7,339       | 7,345       | 7,340       | 7,344       | 7,352       |      |
| 5.  | I.M.      | 7,422       | 7,398       | 7,399       | 7,414       | 7,408       | 7,421       | 7,415       |      |
| 6.  | H.F.      | 7,374       | 7,368       | 7,381       | 7,409       | 7,388       | 7,391       | 7,380       |      |
|     | $\bar{x}$ | 7,385       | 7,377       | 7,377       | 7,393       | 7,384       | 7,387       | 7,386       |      |
|     |           | $\pm 0,014$ | $\pm 0,009$ | $\pm 0,009$ | $\pm 0,010$ | $\pm 0,010$ | $\pm 0,012$ | $\pm 0,011$ |      |

Die Durchschnittswerte ( $\bar{x}$ ) sind angegeben  $\pm$  SEM

Herrn Professor Dr. H. Mehnert möchte ich an dieser Stelle herzlich dafür danken, daß er mir die Gelegenheit gab, diese Dissertation an seiner Klinik anzufertigen.

Herrn Priv. Doz. Dr. M. Wicklmayr danke ich ganz herzlich für die Überlassung des Themas und die stets gewährte hilfreiche Beratung und Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit.

## *L e b e n s l a u f*

Name: Georg Dietrich

Geburtsdatum: 25.07.1958

Geburtsort: Leutkirch im Allgäu

Eltern: Vater: Dr. Hans Dietrich, Dipl. Chemiker  
Mutter: Ursula Dietrich, geb. Drexler, Hausfrau

Familienstand: verheiratet

Schulausbildung:

Grundschule: 1965 - 1969

Gymnasium: 1969 - 1977 Gymnasium Lauf,  
1977 - 1978 Maturaschule Bad Aussee/Österreich

Zivildienst: 1979 - 1980 im Städtischen Krankenhaus Nürnberg  
einjährige Ausbildung zum Krankenpflegehelfer

Arbeit als  
Krankenpflegehelfer: 1980 - 1981 hämatologische Intensivstation  
Klinikum Großhadern

Studium: 1981 - 1986 Universität München  
1986 - 1987 Praktisches Jahr

Innere: Krankenhaus München - Schwabing

Chirurgie: Chirurgische und Neurochirurgische  
Klinik Klinikum Großhadern

Freies Fach: Psychiatrie,  
Bezirkskrankenhaus Haar

Prüfungen: 1983 Ärztliche Vorprüfung  
1984 erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
1986 zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
1987 dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung



Handwritten header text, possibly a title or address.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.

Handwritten line of text.



